

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Applicants: Timothy Norris et al.
Serial No.: 09/711,272
Filed: November 9, 2000
Exhibit 31

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Numér de publication : **0 498 723 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 92400296.7

(22) Date de dépôt : 05.02.92

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 215/12, A61K 31/395,**
C07D 215/233, C07D 215/04,
C07D 215/44, C07D 237/28,
C07D 237/32, C07D 239/74,
C07D 241/44

(30) Priorité : 07.02.91 FR 9101374
 20.08.91 FR 9110435

(43) Date de publication de la demande :
 12.08.92 Bulletin 92/33

(84) Etats contractants désignés :
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL
 PT SE

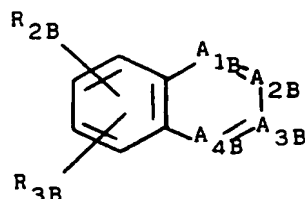
(71) Demandeur : ROUSSEL-UCLAF
 35, Boulevard des Invalides
 F-75007 Paris (FR)

(72) Inventeur : Clemence, François
 2, rue Turgot
 F-75009 Paris (FR)
 Inventeur : Fortin, Michel
 12, Passage Cottin
 F-75018 Paris (FR)
 Inventeur : Haesslein, Jean-Luc
 72, rue du Général de Gaulle
 F-77181 Courtry (FR)

(74) Mandataire : Bourgouin, André et al
 Département des Brevets ROUSSEL UCLAF
 111, route de Noisy B.P. no 9
 F-93230 Romainville (FR)

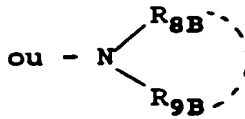
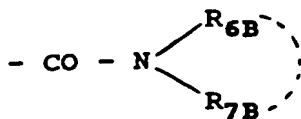
(54) Dérivés bicycliques azotés, leur procédé de préparation, leur application à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) L'invention a pour objet les produits de formule (I_B) :

(I_B)

dans laquelle :

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent hydrogène ; halogène ; hydroxyle ; mercapto ; cyano ; nitro ; sulfo ; formyle ; benzoyle ; acyle ; carboxy libre ; salifié ou estérifié ; cycloalkyle ; acyloxy ; alkyle ; alkényle ; alkynyle ; alkyloxy ; alkylthio ; aryle ; arylalkyle ; arylalkényle ; aryloxy ; arylthio ;



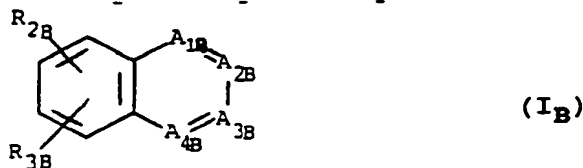
avec R_{4B}, R_{7B}, R_{8B}, R_{9B} représentent hydrogène, alkyle, alkényle, aryle, arylalkyle, éventuellement substitués, -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₄ avec m₁ représente 0 à 4, m₂ représente 0 à 2, X-R₁₄ représente -NH₂ ou X représente -NH, NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R₁₄ représente alkyle, alkényle ou aryl éventuellement substitués.

EP 0 498 723 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

La présente invention concerne de nouveaux dérivés bicycliques azotés, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I_B) :



dans laquelle :

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- d) un radical



dans lesquels :

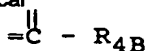
ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B}, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{14}$ dans lequel m_1 représente un entier de 0 à 4 et m_2 représente un entier de 0 à 2 de préférence 2 et soit $-X-R_{14}$ représente $-NH_2$, soit X représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R₁₄ représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyl, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus, A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical



tel que :

soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, nitro, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ tel que :

$-R_5$ représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y_B représente le radical $-Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :

Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_{2B} représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} ,

étant entendu que :

1) les produits de formule (I_B) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_5 - Y_B$ tel que défini ci-dessus sachant que si l'un de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente $-R_5 - Y_B$ dans lequel Y_B représente le radical $Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel Y_{2B} est choisi parmi les valeurs définies pour Y_{1B} ;

2) les produits de formule (I_B) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

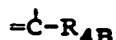
ou bien l'un de R_{2B} et R_{3B} représente le radical méthyle ou méthoxy, A_{1B} représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_{2B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et A_{3B} représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

ou bien R_{2B} et R_{3B} représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} sont tels que :

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
- l'un représente un atome d'azote,
- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,

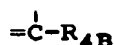
ou bien A_{1B} représente un radical méthine, A_{2B} représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_{3B} représente un atome d'azote, R_{2B} et R_{3B} en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_{4B} représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,

ou bien A_{1B} représente un atome d'azote, A_{2B} représente le radical



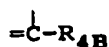
dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyle, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle.

A_{3B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle.

A_{4B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente le radical $-R_5-Y_B$ dans lequel R_5 représente le radical $-O(CH_2)_n$ dans lequel n représente 1, Y_B représente le radical $Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel :

soit Y_{1B} représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_{2B} représente un radical phényle portant d'une part un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, un radical $CONHSO_2R_d$ dans lequel R_d représente un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitué et portant d'autre part éventuellement un autre substituant choisi parmi les radicaux alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

soit B représente une simple liaison, Y_{2B} représente un atome d'hydrogène et Y_{1B} a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_{2B} .

R_{2B} et R_{3B} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone.

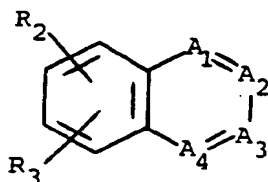
3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I) :

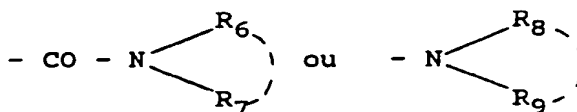


(I)

dans laquelle :

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- d) un radical



dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_8 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical



tel qu :

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, benzoyl, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxyle libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkenyle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkenyle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical $-R_5 - Y$ tel que :

$-R_5$ représente :

- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y représente le radical $-Y_1 - B - Y_2$ dans lequel :

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 .

B représente :

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants: $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_2 représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxyle libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole, soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 , étant entendu que :

- 1) les produits de formule (I) sont tels que A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_5 - Y$ dans lequel Y représente le radical $Y_1 - B - Y_2$ dans lequel Y_2 est choisi parmi les valeurs définies pour Y_1 , sachant que si l'un de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente un radical méthine substitué par benzyle alors un autre de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente $-R_5 - Y$;

2) les produits de formule (I) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

- ou bien l'un de R_2 et R_3 représente le radical méthyle ou méthoxy, A_1 représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_2 et A_4 représentent un atome d'azote et A_3 représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

ou bien R_2 et R_3 représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que :

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
- l'un représente un atome d'azote,
- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,

ou bien A_1 représente un radical méthine, A_2 représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_3 représente un atome d'azote, R_2 et R_3 en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_4 représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,

ou bien A_1 représente un atome d'azote, A_2 représente le radical



dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle

A3 représente le radical



dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, phényle ou phénylalkyle

A_4 représente le radical



dans lequel R_4 représente le radical $-R_5-Y$ dans lequel R_5 représente le radical $-O(CH_2)_n$ dans lequel n représente 1, Y représente le radical Y_1-B-Y_2 dans lequel :

soit Y_1 représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_2 représente un radical phényle portant un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, les radicaux alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

soit B représente une simple liaison, Y_2 représente un atome d'hydrogène et Y_1 a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_2 .

R_2 et R_3 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyl ; cyano ; nitro ; alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acylamino renfermant au plus 4 atomes de carbone.

3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl oxy) méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl oxy) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl oxy) méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Il est entendu que lorsque R_1 représente un radical hydroxyle ou mercapto, le radical $=C-R_4$ peut également être sous les formes tautomères respectives de radical oxo ou thioxo,

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
- le terme radical acyle désigne de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyl, propionyle, butyryl ou benzoyl, mais peut également représenter un radical valéryl, hexanoyl, acryloyl, crotonoyl ou carbamoyl : on peut également citer le radical formyle ;
- le terme carboxy estérifié désigne de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou un groupe benzyloxycarbonyle,
- le terme cycloalkyle désigne de préférence un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle mais également cyclobutyle,
- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle mais peut également représenter un radical pentyle ou hexyle et particulièrement isopentyle et isohexyle,
- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, l-propényle, butényle et particulièrement butèn-1-yl, ou pentényle,
- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthyne, propargyle, buty-

nyl ou pentynyle,

– le terme radical alkyloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méth-xy ou éth-xy, mais peut aussi représenter un radical pr-xy, isopropoxy, but-xy linéaire, secondaire ou tertiaire,

– le terme acyloxy désigne les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy,

– le terme radical alkylthio linéaire ou ramifié désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle peut représenter, par exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle; le radical alkylthio représente de préférence les radicaux méthylthio ou éthylthio, mais peut aussi représenter un radical propylthio, isopropylthio, n-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio,

– le terme radical aryle désigne les radicaux monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents :

– le terme radical monocyclique désigne de préférence les radicaux qui renferment 5 ou 6 chaînons comme radical monocyclique carbocyclique, on peut citer le radical phényle; parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques, on peut citer, par exemple, les radicaux thiényl, furyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazanyl, pyrrolinyle tel que 2,3-dihydro pyrrolinyle, imidazolyle tel que 4,5-dihydro imidazolyle, pyrazolyle tel que 2,3-dihydro pyrazolyle ainsi que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer tels que, par exemple, les radicaux isothiazolyle ou isoxazolyle,

– le terme radical constitué de cycles condensés désigne de préférence les radicaux qui renferment 8 à 14 chaînons :

parmi les radicaux constitué de cycles condensés carbocycliques, on peut citer, par exemple, les radicaux naphthyle et phénanthryle,

parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques, on peut citer, par exemple, le benzothiényl, le naphtho[2,3-b]thiényl, l'indanyl, l'indényle, le thianthrényl, l'isobenzofuranyl, le chroményle, le xanthényle, le phénoxathiinyle, l'indolizine, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinolizine, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phthalazine, le naphtyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le cinnolyle, le ptéridinyle, le carbazolyle, le bêta-carbolinyle, l'acridinyle, le phénazine, le phénothiazinyle, le phénoxazinyle, l'indolyle, l'isoindolyle ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycles hétérocycliques tels que définis, par exemple, ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne.

Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle, naphthyle, thiényl tel que thiényl-2-yle et thiényl-3-yle, furyl tel que fur-2-yle, pyridyle tel que pyrid-3-yle, pyrimidyle, pyrrolyl, thiazolyle, isothiazolyle, diazole, triazole, tétrazole, thiadiazole, thiazolyle, oxazole, oxadiazole, 3- ou 4-isoxazole; des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényl tel que benzothiényl-3-yle, benzofuryl, benzopyrrolyl, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphthyle, indolyle ou purinyle ;

de tels radicaux aryles peuvent éventuellement être substitués comme par exemple le radical pyrrolyl N-substitué, par exemple N-méthylpyrrolyl, le radical 3- ou 4-isoxazole substitué, par exemple, 3-aryl-5-méthylisoxazol-4-yle, le groupe aryle étant par exemple, un groupe phényle ou halophényle ;

– les termes arylalkyle et arylalkényle désignent des radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alkényle et aryle peuvent prendre les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux ;

comme exemples de tels radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, diphenylméthyle, triphenylméthyle, naphthylméthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que thiényl-2-yl-méthyle, furylméthyle tel que furfuryl, pyridylméthyle, pyrimidylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté tout aussi également par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phényléthyle ;

comme exemples de radicaux arylalkényle, on peut citer les exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyl, étant entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphthyle, pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels que définis ci-dessus dans la liste non exhaustive des radicaux arylalkyle,

– les termes aryloxy et arylthio désignent des radicaux dans lesquels le radical aryle peut prendre les valeurs définies ci-dessus pour ce radical ;

de façon non exhaustive on peut citer des exemples de tels radicaux aryl-xy et arylthio tels que, par exemple, les radicaux phényl-xy, naphthylxy, pyridylxy, phénylthio et naphthylthio.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

– les termes radical monocyclique et radical constitué de cycles condensés désignent les radicaux aryles et les radicaux carbocycliques ou hétérocycliques insaturés tels que définis ci-dessus mais désignent également les radicaux hétérocycliques saturés étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que

définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents :

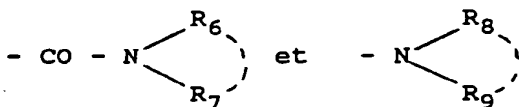
– parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux pyrrolidinyne, imidazolidinyne, pyrazolidinyne, pipéridyle, pipérazinyne ou morpholinyne,

– parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, le diaza-1,10 anthryle-4,

– le terme radical alkylène linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthylène et éthylène mais également les radicaux n-propylène, isopropylène, n-butylène, isobutylène, sec-butylène et tert-butylène ;

Ce radical alkylène peut être éventuellement substitué, par exemple, par un radical alkyle lui-même éventuellement substitué par un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels tels que, par exemple, la glycine, l'alanine, la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine.

Les radicaux amino peuvent représenter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des radicaux définis dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit et peuvent représenter en particulier les radicaux



désignent des radicaux dans lesquels à l'atome d'azote sont liés deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'hydrogène; les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner de préférence les radicaux monoalkyl- ou dialkylamino dans lesquels les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés renferment de 1 à 6 atomes de carbone et en particulier des radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle; les radicaux alkényle tels que définis ci-dessus et représentés de préférence par les radicaux vinyne et allyne; les radicaux aryle ou arylalkyle tels que définis ci-dessus, carbocycliques ou hétérocycliques et en particulier phényle, benzyle, phénylméthyle, naphthyle, indolyne, indolinyne, thiényne, furyne, pyrrolyne, pyridyle, pyrrolidinyne, pipéridino, morpholino, pipérazinyne, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans méthylpipérazinyne, fluorométhylpipérazinyne, éthylpipérazinyne, propylpipérazinyne, phénylpipérazinyne ou benzylpipérazinyne.

Lorsque R_6 et R_7 d'une part ou R_8 et R_9 d'autre part forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolyne, imidazolyne, pyridyle, pyrazinyne, pyrimidyle, indolyne, indolinyne, purinyne, quinolyne, pyrrolidinyne, pipéridyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyne ; ces radicaux peuvent être éventuellement substitués par les substituants déjà mentionnés précédemment et en particulier par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, benzoyne, méthoxycarbonyne, éthoxycarbonyne, comme par exemple dans méthylpipérazinyne, éthylpipérazinyne, propylpipérazinyne, phénylpipérazinyne ou benzylpipérazinyne :

dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et benzyle peuvent être substitués comme indiqué précédemment dans les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle.

Les radicaux acyle qui peuvent représenter R_6 et R_7 sont tels que définis précédemment et peuvent être choisis par exemple parmi les radicaux acétyne, propionyle, butyryne, valéryne ou carbamoyne.

Les radicaux Y_1 et Y_2 peuvent représenter les valeurs définies ci-dessus pour les radicaux aryles monocycliques ou constitués de cycles condensés, étant entendu que dans le cas où B représente une simple liaison Y_2 peut également représenter un radical non cyclisé tel que, par exemple, un atome d'hydrogène, un radical cyano ou un radical carboxy, libre, salifié ou estérifié, ce radical carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyne tel que méthoxycarbonyne, éthoxycarbonyne ou benzyloxycarbonyne.

Les radicaux Y_1 ou Y_2 , identiques ou différents, peuvent représenter un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis, de préférence, parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle et carboxy libre, salifié ou estérifié, ces radicaux renfermant

au plus 6 atomes de carbone et étant tels qu' définis ci-dessus.

Les sels d'addition aux acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés aux acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcanoniques sulfoniques tels que par exemple l'acide méthansulfonique, l'acide éthansulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcanedisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzenesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés par des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus ainsi que les radicaux alkyle ou alkényle des radicaux alkylthio, arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans le groupe formé par les atomes d'halogène, tel que chloro ou bromo, comme dans, par exemple, le groupe 2-bromoéthyle; les radicaux hydroxyle; aryle tel que défini ci-dessus, soit un radical monocyclique ou constitué de cycles condensés carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents, ce radical hétérocyclique pouvant être lié par un atome de carbone ou, le cas échéant, par un atome d'azote; arylalkyle dans lequel le radical aryle est tel que défini ci-dessus; cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle; cycloalkényle tel que par exemple le radical cyclohexényle peuvent être éventuellement substitués, parmi lesquels on peut citer le diméthyl-1,3 cyclohexényle; alkyloxy, tel que défini ci-dessus par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy comme dans, par exemple les groupes méthoxyméthyle ou 1-éthoxyéthyle; alkyloxy substitué tel que trihaloalkyloxy comme, par exemple, trifluorométhoxy; aryloxy, par exemple phénoxy; (arylalkyl) oxy, par exemple benzyloxy; mercapto; alkylthio, par exemple méthylthio ou éthylthio; (arylalkyl) thio; amino comme dans, par exemple, le groupe 2-aminoéthyle; amino substitué par un ou deux radicaux choisis par exemple parmi les radicaux alkyle, alkényle, aryle et arylalkyle tels que définis ci-dessus comme par exemple monoalkylamino dans, par exemple, méthylamino ou éthylamino, comme par exemple dialkylamino dans, par exemple, diméthylamino; nitro; cyano; azido; carboxy; carboxy estérifié, par exemple méthoxycarbonyl ou éthoxycarbonyl; formyle; acyle, par exemple acétyl, propionyle ou benzoyl; acyle substitué par exemple par un radical amino tel que défini ci-dessus ou par un radical cyclique lié au radical acyle par un atome d'azote, ce radical cyclique pouvant renfermer éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et tel que défini ci-dessus; acyloxy, par exemple acétoxy ou propionyloxy; carbamoyl; carbamoyl substitué par exemple un groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyl, tel que N-méthylcarbamoyl, N-éthylcarbamoyl, un groupe N,N-dialkyl inférieur carbamoyl, tel que N,N-diméthylcarbamoyl, N,N-diéthylcarbamoyl; un groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyl, tel que N-(hydroxyméthyl)carbamoyl, N-(hydroxyéthyl) carbamoyl, un groupe carbamoylalkyle inférieur, tel que carbamoylméthyle, carbamoyléthyle; phthalimido; acylamido, par exemple acétamido ou benzamido; alkyloxycarbonylamino, par exemple méthoxycarbonylamino ou éthoxycarbonylamino; ou (arylalkyl) oxycarbonylamino, par exemple benzyloxycarbonylamino.

Les radicaux aryle et alkyloxy tels que définis ci-dessus et les radicaux aryles des radicaux arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans la liste indiquée ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus, comme par exemple pour donner le radical o-chlorophényle mais peuvent également être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle, tel que alkyle inférieur, par exemple méthyle, éthyle, ou également isopropyle ou tert-butyle; alkényle; alkyle substitué tel que par exemple trihaloalkyle comme dans trifluorométhyle; alkényle tel que, par exemple, vinyloxy ou allyloxy; alkynyle tel que, par exemple, propargyle.

L'invention a notamment pour objet les produits de formules (Ia) et (I) telles que définies ci-dessus, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

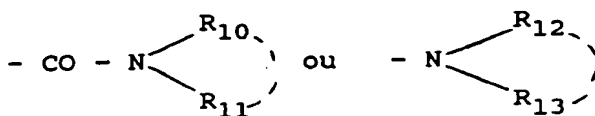
- a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_1 , R_2 et R_3 ,
- b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_1 ,

R_2 et R_3 .

c) Ils sont choisis dans le groupe formé par :

sont choisis dans le groupe formé par :

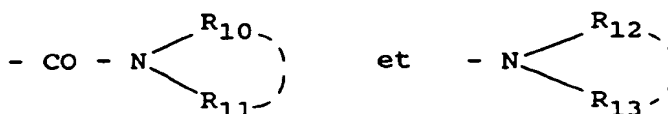
- les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou alkoxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle et alkenyle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alkoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux alkoxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkenyle, alkoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- les radicaux



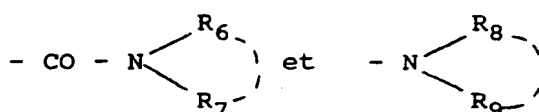
dans lesquels :

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
 - un radical alkyle ou alkenyle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
 - un radical alkyle ou alkenyle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkoxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkenyle, alkoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
 - ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkenyle, alkoxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
 - ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- lesdits produits de formules (I_B) et (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formules (I_B) et (I).
- Les radicaux



tels que définis ci-dessus peuvent prendre respectivement les mêmes valeurs que celles définies pour les radicaux



Parmi les substituants que peuvent comporter les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkylthio, aryle, arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent être cités plus particulièrement les atomes d'halogène, tels que chloro et bromo ; les radicaux hydroxyle ; acyle tel que, par exemple, acétyle, propionyle, butyryle, valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle ; benzoyle ; carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonate, éthoxycarbonate ou benzyloxy-carbonyle ; alkyle tel que méthyle ou éthyle ; amino ; amino substitué, tel que monoalkyl- et dialkylamino, par exemple méthylamino, éthylamino ou diméthylamino ; alkyloxy, par exemple méthoxy, éthoxy ou isopropoxy ; aryle tel que phényle, biphenyle, naphthyle, indényle, indolyte ou indolinyte ; arylalkyle tels que, par exemple benzyle ou phénéthyle ; radicaux alkyle, alkyloxy et aryle tels que définis ci-dessus pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis, par exemple, dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkyle et alkyloxy linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, isopropoxy ; amino substitué, tel que monoalkyl- et dialkylamino, par exemple méthylamino, éthylamino ou diméthylamino ; les radicaux monocycliques carbocycliques ou hétérocycliques renfermant 6 chaînons tels que les radicaux phényle, pyrannyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pipéridino et morpholino ; les radicaux monocycliques carbocycliques ou hétérocycliques renfermant 5 chaînons, tel que par exemple le radical furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, imidazolyle ou pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle ; les radicaux constitués de cycles condensés carbocycliques ou hétérocycliques parmi lesquels par exemple les radicaux naphthyle, indolyte, quinolyte ou purinyle ainsi que leurs isomères de position du ou des hétéroatomes par exemple d'azote tels que par exemple le radical indazolyle ou isoquinolyle.

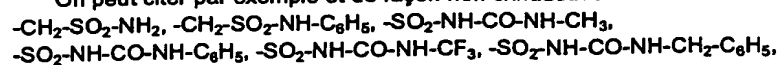
Quand de tels radicaux hétérocycliques renferment un ou plusieurs atomes d'azote, ce ou ces atomes d'azote peuvent ne pas être substitués ou l'un ou plusieurs de ces atomes d'azote peuvent être substitués, par exemple, par un radical alkyle ou alkyloxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que définis ci-dessus, par exemple méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy ou éthoxy, un radical phényle ou benzyle, ces radicaux pouvant eux-mêmes être substitués par les substituants déjà mentionnés ci-dessus pour les radicaux aryle et arylalkyle : on peut citer, comme exemples, les radicaux méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

Parmi les valeurs particulièrement préférées de tels radicaux, on peut citer particulièrement les radicaux phényle, naphthyle, pyridyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle.

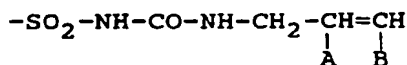
Le radical $-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{S}(\text{O})_{m2}-\text{X}-\text{R}_{14}$ dans lequel m_2 a de préférence la valeur 2, peut représenter par exemple les radicaux dans lesquels $(\text{CH}_2)_m$ représente les valeurs des radicaux alkylène telles que, par exemple, méthylène, éthylène, n-propylène ou n-butylène et R_{14} peut représenter un radical alkyle ou alkényle choisis parmi les valeurs définies ci-dessus ou un radical aryle également choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus telles que par exemple phényle, biphenyle, naphthyle, tétrazolyle ; le radical alkyle ou alkényle que peut représenter le radical R_{14} peut éventuellement être substitué par un radical aryle choisis parmi les valeurs définies ci-dessus pour former un radical aralkyle ou aralkényle.

Les radicaux alkyle, alkényle, aryle, aralkyle et arylalkényle peuvent eux-mêmes être substitués ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour ces radicaux.

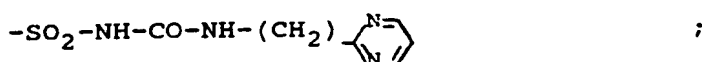
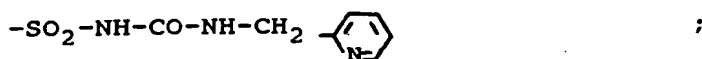
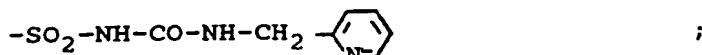
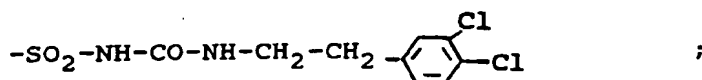
On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les radicaux :



-SO₂-NH-CO-NH-C₆H₄Cl, -SO₂-NH-CO-NH-CH₂
 -SO₂-NH-CO-NH-CH=CH-CH₃,



dans lequel A et B identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux phényle, pyridyle et pyrimidyle ;



Le radical aryle que représente Y₁₈ peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les valeurs de R₂₈ et R₃₈ et en particulier par les radicaux :
 -NH-(CH₂)_{m1}-SO₂-X-R₁₄ et -CO-NH-(CH₂)_{m1}-SO₂-X-R₁₄ dans lesquels le radical (CH₂)_{m1}-SO₂-X-R₁₄ peut prendre par exemple les valeurs indiquées ci-dessus.

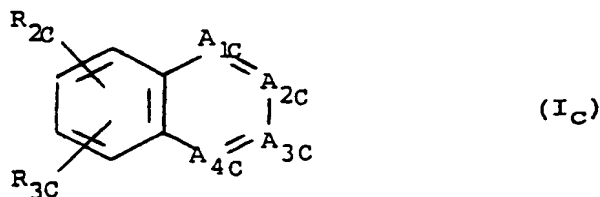
On peut citer par exemple et de façon non exhaustive les radicaux :

-NH-SO₂-CH₃, -NH-SO₂-C₆H₅, -NH-SO₂-CF₃, -NH-CH₂-SO₂-NH-C₆H₅, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-CH₃,
 -CO-NH-SO₂-CH₂-C₆H₅.

De tels produits de formule (I_B) représentent ainsi en particulier des dérivés :

- de la quinoline dans lesquels l'un de A₁ et A₄ représente un atome d'azote,
- de l'isoquinoline dans lesquels l'un de A₂ et A₃ représente un atome d'azote et des dérivés :
- de la cinnoline dans lesquels A₁ et A₂ ou A₃ et A₄ représentent tous deux un atome d'azote,
- de la quinoxaline dans lesquels A₁ et A₄ représentent tous deux un atome d'azote,
- de la quinazoline dans lesquels A₁ et A₃ ou A₂ et A₄ représentent tous deux un atome d'azote.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_C) :

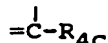


dans laquelle :

R_{2C} et R_{3C}, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carb xy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone .

- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou stérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolidylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pyrrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical

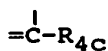


tel que :

- soit R_{4c} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :
- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,
- soit R_{4c} représente le radical - C - R_{6a} - Yc dans lequel :
- R_{6a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-
- et -Yc représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical -(CH₂)_p-SO₂-X_c- R_{14c} dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les radicaux NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazole, pipéridinyle, alkytpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle ; amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux -(CH₂)_p-SO₂-Z_c- R_{14c} tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle ;

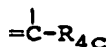
étant entendu que :

- 1) les produits de formule (Ic) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_{6a} - Yc, à l'exception des produits dans lesquels :
- A_{1c} représente un atome d'azote,
- A_{2c} représente le radical

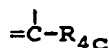


dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alkoxy (1-4C) ou un radical phényle,

- A_{3c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle, A_{4c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente le radical $-R_{5a}-Y_c$ dans lequel R_{5a} représente le radical $-O-CH_2-$, Y_c représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

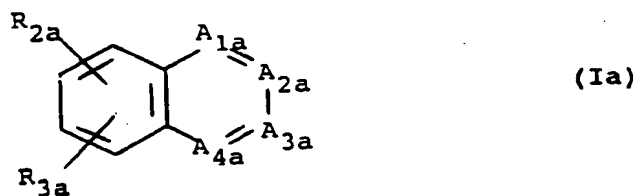
R_{2c} et R_{3c} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyle ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

3) Les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits de formules (I_B), (I) et (I_c) telles que définies ci-dessus et répondant à la formule (Ia) :



(Ia)

dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyl de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome

d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxyle libre, salifié ou stérifié, tétrazole et isoxazole,

- 5 A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical - R_{4a} tel que :
soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :
- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxyle libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkenyle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux
10 aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxyle libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole, soit R_{4a} représente le radical

15



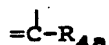
20

dans lequel :

- R_{5a} représente un radical - CH_2 -, -NH-, -O-, - OCH_2 - ou - SCH_2 -

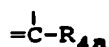
- et - Y_a représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxyle libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
25 étant entendu que :

- 1) les produits de formule (Ia) sont tels que A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_{4a} ,
- Y_a , à l'exception des produits dans lesquels :
30 A_{1a} représente un atome d'azote,
 A_{2a} représente le radical =C- R_{4a} dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,
35 A_{3a} représente le radical



40

dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxyle libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,
 A_{4a} représente le radical



45

dans lequel R_{4a} représente le radical - R_{6a} - Y_c dans lequel R_{6a} représente le radical -O- CH_2 -, Y_c représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, carboxyle éventuellement estérifié, alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

- 50 R_{2a} et R_{3a} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyl ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxyle ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone.

55

3) les 5 composés suivants :

- Chl rhydrate d'acide 4-[[2-butyl 4-quinolényl] oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[2-butyl 4-quinolényl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;

- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylat de méthyle ;
- Sel d diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthi) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone, A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représente le radical



tel que R_4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical - C - R_5 - Y dans lequel R_5 représente le radical -CH₂-, -NH-, -O- et -OCH₂- et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazolyle, à l'exception des produits dans lesquels :

A_1 représente un atome d'azote,

A_2 représente le radical



dans lequel R_4 représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

A_3 représente le radical



dans lequel R_4 représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

A_4 représente le radical



dans lequel R_4 représente le radical - R_5 -Y dans lequel R_5 représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié et cyano, R_2 et R_3 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ou le radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone étant entendu que les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

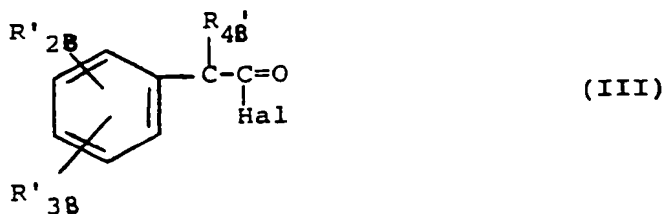
appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi les produits, objet de l'invention, peut être cité tout particulièrement :

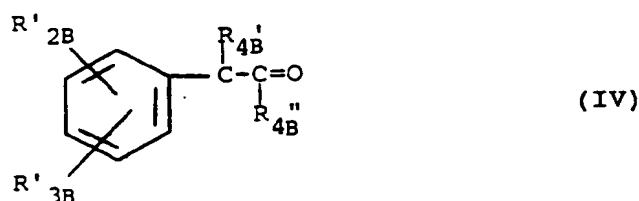
- l'acide 4'-[[[(2-butyl-4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

L'invention a pour objet un procédé de préparation de produits de formule (Ia) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet le composé de formule (III) :



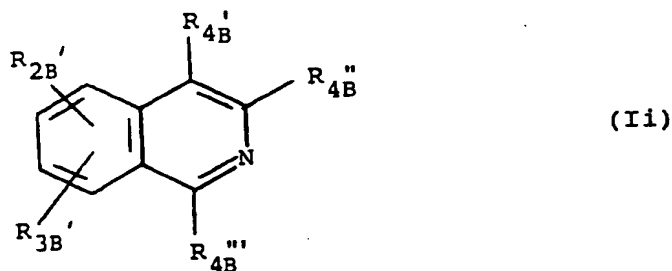
10 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_{2B} , R_{3B} et R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de substitution pour obtenir le produit de formule (IV) :



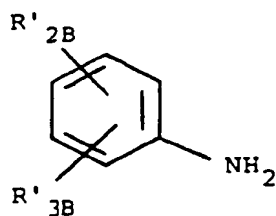
20 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus et R_{4B}'' , identique ou différent de R_{4B}' , a la signification indiquée ci-dessus pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, que l'on fait réagir : avec un composé de formule (V) :



30 dans laquelle R_{4B}''' , identique ou différent de R_{4B}' ou R_{4B}'' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir après cyclisation un produit de formule (II) :



40 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' , R_{4B}'' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI) :

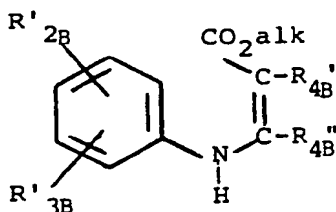


(VI)

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (VII) :

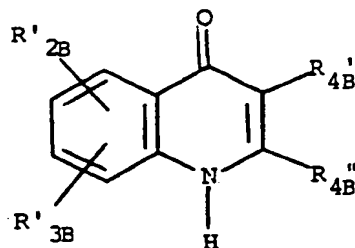


dans laquelle R_{4B}' et R_{4B}'' , identiques ou différents, ont les significations indiquées ci-dessus et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (VIII) :



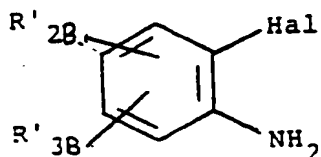
(VIII)

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' , R_{4B}'' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb) :



(IIb)

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus, c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX) :

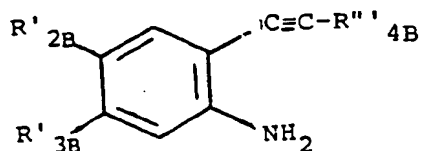


(IX)

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X) :

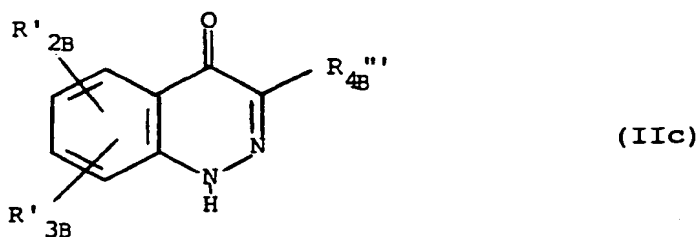


dans laquelle R_{4B}''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI) :



10

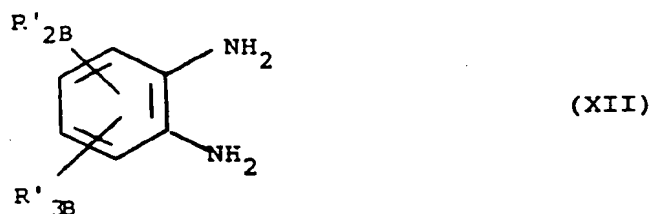
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium, pour obtenir un produit de formule (IIc) :



20

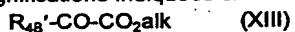
25

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus, d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII) :

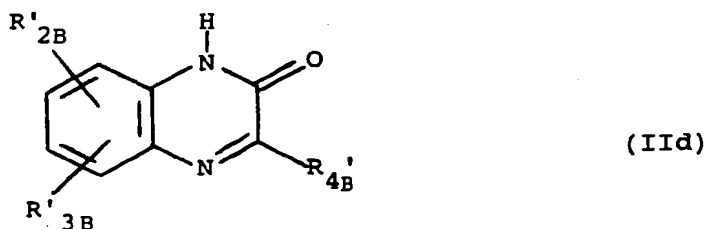


35

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII) :



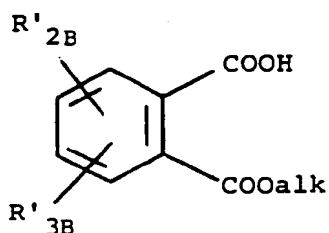
ans laquelle R_{4B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IIId) :



50

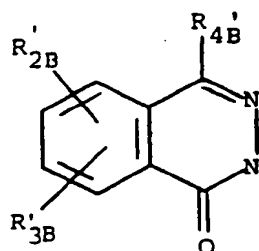
55

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus, e) soit l'on soumet un produit de formule (XIV) :



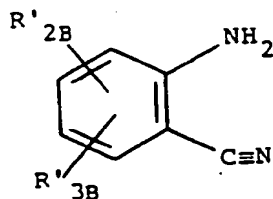
(XIV)

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule $R_{4B}'-H$, R_{4B}' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de formule (IIe) :



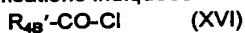
(IIe)

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus, f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV) :

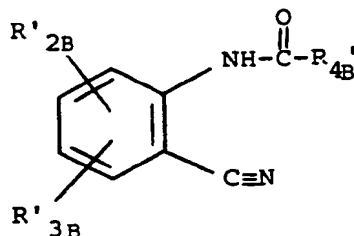


(XV)

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI) :

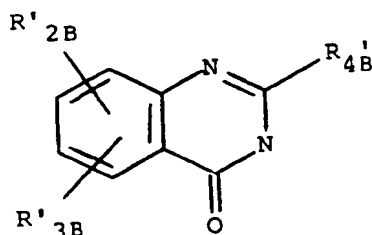


dans laquelle R_{4B}' a la signification indiquée ci-dessus pour donner le produit de formule (XVII) :



(XVII)

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des produits de formule (IIf) :



(II f)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (II) qui peuvent représenter des produits de formule (I_B) et produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf) telles que définies ci-dessus qui peuvent représenter des produits de formule (I_B) dans laquelle l'un au moins de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représente un radical méthine portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle ou oxo en radical méthine suivie d'une aromatisation,
- sur les produits de formule (II) dans lesquels l'un de R'_{4B} , $R'_{4B''}$ ou $R'_{4B'''}$ représente un radical hydroxyle ou sur les produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf) que l'on soumet soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydroxyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit de formule $R_{p4} - M - Hal$ dans lequel R_{p4} a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène,
- soit à l'action d'un produit de formule $R_{p4} - Hal$ dans lequel Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,
- une réaction de transformation d'une fonction oxo (= O) en fonction thioxo (= S),
- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
- une réaction d'estérification d'une fonction acide,
- une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
- une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I_B) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus est réalisé de la manière suivante :

- la réaction de substitution sur le dérivé halogéné de formule (III) pour obtenir le produit de formule (IV) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple par réaction d'un organométallique tel que par exemple un organozincique de formule $Zn-Br-R_{4B''}$ sur le chlorure d'acide de formule (III) ou encore, par exemple, en particulier lorsque $R_{4B''}$ représente un radical butyle, par réaction d'un dérivé de l'étain tel que le composé de formule $Sn(R_{4B''})_4$ de préférence en présence de palladium dans un solvant tel que par exemple l'éther ou le tétrahydrofuranne,
- la réaction d'addition du composé de formule (V) sur le composé de formule (IV) ainsi obtenu peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple dans du trichlorure de phosphore en présence d'un acide de Lewis et la réaction de cyclisation donnant le produit de formule (II) se produit in situ,
- la réaction d'addition du composé de formule (VII) sur le composé de formule (VI) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que, par exemple, en présence d'un agent dessicant tel qu'un tamis moléculaire ou encore d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluène sulfonique,
- la réaction de cyclisation du composé de formule (VIII) en composé de formule (IIb) peut être réalisée par exemple dans un solvant tel que le DOWTHERM diphényléther ou encore en absence de solvant en portant le composé à son point de fusion
- la réaction d'addition du composé de formule (X) sur le composé de formule (IX) pour obtenir le composé

d formule (XI) peut être réalisée, par exemple, en présence de sel cuivreux de préférence en présence d'un catalyseur tel que par exemple un catalyseur au palladium dans un solvant basique tel que par exemple la triéthylamine ou la diéthylisopropylamine,

– la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (IIc) peut être réalisée, par exemple, en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium dans un milieu acide tel que par exemple dans de l'acide chlorhydrique,

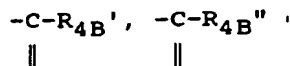
– la réaction d'addition du composé de formule (XIII) sur le composé de formule (XII) peut être réalisée, par exemple, dans un solvant tel que le toluène ou le tétrahydrofurane de préférence en présence d'un agent dessiccant tel que par exemple un tamis moléculaire, la réaction de cyclisation donnant le composé de formule (IIId) se produisant in situ,

– la réaction d'halogénéation du composé de formule (XIV) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple en présence de chlorure d'oxalyle ou encore de chlorure de thionyle et la réaction de cyclisation du composé ainsi obtenu pour donner le composé de formule (IIe) se produit en présence d'hydrazine ou d'un dérivé de l'hydrazine à chaud dans un alcool tel que par exemple du méthanol ou de l'éthanol,

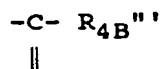
– la réaction d'addition du chlorure d'acide de formule (XVI) sur le dérivé aminé de formule (XV) pour obtenir le composé de formule (XVII) peut être réalisée, par exemple, au reflux d'un solvant tel que, par exemple, la pyridine,

– la réaction de cyclisation du produit de formule (XVII) ainsi obtenu pour obtenir le produit de formule (IIf) se produit, par exemple, dans de l'eau oxygénée en présence de soude aqueuse, par exemple au reflux d'un solvant tel que le dioxanne.

Les produits de formules (II) peuvent constituer des produits de formule (I_B), les produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) ainsi obtenus représentent des produits de formule (I_B) dans laquelle A_{1B}, A_{2B}, A_{3B} et A_{4B} peuvent représenter les radicaux



ou



tels que définis ci-dessus soit les significations indiquées respectivement pour A_{1B}, A_{2B}, A_{3B} et A_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et dans laquelle l'un au moins de A_{1B}, A_{2B}, A_{3B} et A_{4B} représente un radical méthine portant un radical hydroxyle.

Les produits de formule (II) et les produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) ainsi obtenus, en particulier pour donner des produits de formule (I_B), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, ces réactions pouvant être, dans des conditions préférentielles, réalisées de la façon indiquée ci-après.

Les radicaux hydroxyle existant ou issus de la forme tautomère oxo des composés de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) ou éventuellement des produits de formule (II) obtenus ainsi qu'il est indiqué ci-dessus peuvent être, si nécessaire et si désiré, soumis à une réaction de réduction complète en radical méthine.

Cette réaction de réduction complète en radical méthine telle que définie ci-dessus peut être réalisée après transformation de la fonction hydroxy par exemple en halogène ou mésylate à l'aide d'un agent réducteur tel que par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium ou encore par réduction catalytique sur palladium en présence d'hydrogène.

La réaction de substitution des produits de formules (II), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) par le radical R_{4p} est soumise au préalable à une réaction de substitution du radical hydroxyle réalisée, par exemple, par la préparation du dérivé halogéné tel que par exemple le dérivé chloré préparé par traitement par un agent chlorant tel que par exemple le pentachlorure de phosphore ou l'oxychlorure de phosphore éventuellement dans un solvant tel que par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofurane ou encore réalisé par exemple par addition du radical hydroxyle par la préparation par exemple du trifluoroacétate sulfonate.

La réaction de substitution par le radical R_{4p} telle que définie ci-dessus peut être réalisée par exemple par réaction avec un organométallique tel que par exemple un organozincique de formule R_{4p} - Zn - Br si désiré en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de métal de transition tel que par exemple le palladium

ou la nickel au r flux d'un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne.

La réaction de transformation de la fonction oxo en fonction thioxo peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple à l'aide du réactif de Lawesson ou encore du pentasulfure de phosphore au reflux dans un solvant tel que par exemple le toluène ou un alcool tel que par

exemple l'éthanol.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

– les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle, trialkylsilyle, dihydropyranne, méthoxyméthyle ou tétrahydropyrannyle,

– les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

– les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétales cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal,

– les fonctions acides des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante,

– les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzylques ou tert-butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

L'élimination de ces groupements protecteurs est effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment l'hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzenesulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique.

Le groupement phthalimido est éliminé par l'hydrazine. On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique, en particulier sur les éventuelles fonctions carboxy, ces réactions pouvant être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les éventuelles fonctions ester des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, saponifiées en fonction acide, ces réactions de saponification pouvant être réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Les éventuelles fonctions alkyloxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle soit alcool dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide acétique au reflux.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction acide dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

Les éventuelles fonctions carboxy estérifiées des produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, être réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy des produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, être réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier et peuvent ainsi par exemple être d'abord estérifiées puis transformées en fonction alcool par exemple ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

Les éventuelles formes optiquement actives des produits de formule (I_B) peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles.

Les composés de formule (I_B) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits sont doués de propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'angiotensine II, en particulier de l'effet vasoconstricteur et également de l'effet trophique au niveau des myocytes.

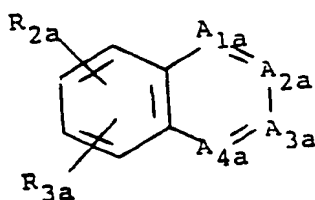
Certains produits de la présente invention possèdent également des propriétés antagonistes pour le récepteur à l'endothéline et sont ainsi notamment antagonistes de l'effet vasoconstricteur de l'endothéline.

Les composés de formules (I_B) et (I) possèdent également la propriété d'améliorer les fonctions cognitives.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par les formules (I_B) et (I) ci-dessus, lesdits produits de formules (I_B) et (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_B) et (I).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I_B) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_C) telle que définie ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (I_a) :

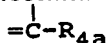
(I_a)

dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a}, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a} identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkenyle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyan, carboxy libre, salifié ou stérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole ou isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical -C-R_{6a}-Y_a dans lequel :

- R_{6a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-

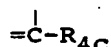
et -Y_a représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

étant entendu que :

1) les produits de formule (Ia) sont tels que A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a} sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical -R_{6a}-Y_a, à l'exception des produits dans lesquels :

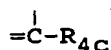
A_{1c} représente un atome d'azote,

A_{2c} représente le radical



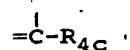
dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,

A_{3c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,

A_{4c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente le radical -R_{6a}-Y_c dans lequel R_{6a} représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

R_{2c} et R_{3c} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyl ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone.

3) Les 5 composés suivants :

Chlorhydrate d'acide 1-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.

4'-[[[2-butyl 1-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

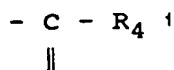
4'-[[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.

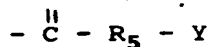
Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).

L'invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone, A₁, A₂ et A₃ sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représente le radical



5 tel que R_4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone
et A_4 représente le radical



10

dans lequel R_5 représente le radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ et $-OCH_2-$ et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazolylo, à l'exception des produits dans lesquels :

15 A_{1a} représente un atome d'azote,
 A_{2a} représente le radical $=C-R_{4c}$ dans lequel R_{4c} représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,
 A_{3a} représente le radical $=C-R_{4c}$ dans lequel R_{4c} représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,
 A_{4a} représente le radical $=C-R_{4a}$ dans lequel R_{4a} représente le radical $-R_{5a}-Y_a$ dans lequel R_{5a} représente le radical $-O-CH_2-$, Y_a représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolylo, carboxy éventuellement estérifié et cyano,

20 R_{2a} et R_{3a} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ou le radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone étant entendu que les 5 composés suivants :

- 25 - Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

30 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicament, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment le produit de formule (I) suivant :

- 35 - l'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,
- ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des affections cardiovasculaires présentant une altération de la vasomotricité : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, angine de poitrine, spasme vasculaire cérébral, maladie de Raynaud, hypertension artérielle et toutes les affections consécutives à une ischémie. Ces médicaments, objet de l'invention, pourraient également être utilisés pour le traitement du glaucome, de l'athérosclérose, de l'asthme et de différents types de spasmes viscéraux, ainsi qu'à titre de substance protectrice neuromale ou encore dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

45 Ces médicaments objets de l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement de troubles de la mémoire, de la démence sénile et de la maladie d'Alzheimer.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

50 Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animal ou végétal, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents

55

mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte, par voie orale.

Les composés de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XV) et (XVI) peuvent être disponibles dans le commerce ou peuvent être préparées selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les composés de formule (III) peuvent constituer des dérivés du chlorure de phénylacétylène.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (III) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

10 - Org. Synth. 1972, 36 ;

- Can. J. Chem. 1957, 35, 651.

Les composés de formule (V) peuvent constituer des dérivés de type nitrile.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (V) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

15 - Synthesis 1987, 514.

Les composés de formule (VI) peuvent constituer des dérivés de l'aniline.

Comme composés de formule (VI) qui peuvent être trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple certains composés de formule (VI) telle que l'un de R₂ ou R₃ représente un radical carbométhoxy, comme par exemple, l'anthranilate de méthyle, le 3-amino benzoate de méthyle, que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produits commercialisés par exemple par Aldrich.

20 Les composés de formule (VII) peuvent constituer des esters dérivés de l'acide formylacétique.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (VII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

25 - J. Het. Chem. 1983, 20, 623,

- Liebigs Ann. Chem. 1966, 697, 62.

Les composés de formule (IX) peuvent constituer notamment des dérivés de l'ortho halo aniline.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (IX) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

30 - Ann. Chim. 1962, 52, 727.

Les composés de formule (X) peuvent constituer notamment des dérivés de l'acétylène.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (X) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 1490.

35 Parmi les composés de formule (XII) qui peuvent être trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple le 3,4 diaminobenzoate de méthyle que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produit commercialisé par exemple par LANCASTER.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

40 - Org. Synth. 1943, 501.

Les composés de formule (XIII) peuvent constituer des dérivés de l'acide glyoxylique.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XIII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Org. Chem. 1979, 44, 1613.

Les composés de formule (XIV) peuvent constituer des dérivés de l'acide phthalique.

45 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XIV) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Org. Chem. 1963, 28, 582,

- J. Chem. Soc. 1952, 553.

Les composés de formule (XV) peuvent constituer des dérivés de la cyanoaniline.

50 Ces composés peuvent être trouvés dans le commerce ; on peut citer par exemple le 2-aminobenzonitrile, commercialisé par exemple par Aldrich, ou encore la 5-chloro 2-cyanoaniline, commercialisée par exemple par Bayer.

Les composés de formule (XVI) peuvent constituer par exemple des dérivés de chlorure d'acyle.

55 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XVI) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- Org. Synth. Coll. Vol. III, p. 190.

D'autre part, certains produits intermédiaires peuvent être trouvés dans le commerce tel que par exemple des dérivés chlorés tel que le composé 4-chloro 2-phénylquinazoline qui peut être fourni par exemple par

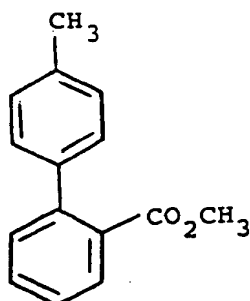
ALDRICH: un exemple de préparation de ce composé peut être trouvé dans la référence suivante :

- J. Org. Chem., 37, 1681 (1972)

Le composé 4-chloro-2-phénylquinazolin permet de préparer des produits de formule (I) dérivés du 2-phénylquinazolin dans lesquels par l'intermédiaire par exemple d'un organométallique tel que par exemple le composé $R_4 - Zn - Br$ le radical R_4 tel que défini ci-dessus peut être introduit par substitution sur l'atome de chlore ou d'un radical trifluorométhane sulfonate par exemple dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier.

Les produits de formule (I_B), ainsi qu'il a été indiqué ci-dessus, sont tels que A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représentent un atome d'azote ou le radical méthine substitué par R_{4B} .

Lorsque R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ et en particulier représente le radical biphenylméthyle, un procédé de préparation d'un tel radical peut, par exemple, consister à soumettre le iodobenzoate de méthyle à l'action du iodotoluène, la réaction se réalisant par exemple en présence de cuivre en poudre à une température d'environ 100°C à 300°C, pour obtenir un produit de formule (c) :



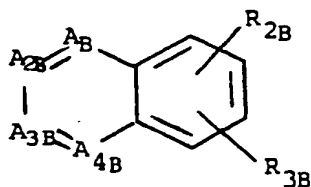
(c)

dont le radical carboxy estérifié peut, si désiré, être libéré du radical alkyle par les méthodes classiques connues de l'homme de métier ou indiquées ci-dessus, par exemple d'hydrolyse acide ou alcaline, que l'on peut soumettre à une réaction de bromation sur le radical méthyle par les méthodes classiques connues de l'homme de métier par exemple par action du n-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone.

Des exemples de préparation de tels composés de formule $-R_5 - Y$ telle que définie ci-dessus sont décrits dans la littérature et des exemples en sont donnés notamment dans le brevet US 4,880,804.

La présente invention a également pour objet à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I), les composés de formule (VIII), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf).

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (F_B) :

(F_B)

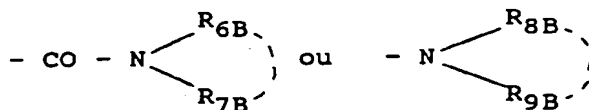
dans laquelle :

R_{2B} et R_{3B} , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- un radical aryl, arylalkyle, arylalkényle, arylxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryl, arylalkyl, arylalkényle

ou arylthio étant tels que le radical aryle présente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

d) un radical



dans lesquels :

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent :

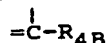
- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{14}$ dans lequel m_1 représente un entier de 0 à 4, et m_2 représente un entier de 0 à 2, et

soit $-X-R_{14}$ représente $-NH_2$,

soit X représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R_{14} représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

e) un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus, ou bien R_{6B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_{4B} représente le radical $-R_5-Y_B$ tel que :

- R₅ représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y₈ représente le radical -Y₁₈ - B - Y₂₈ dans lequel :

Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R₂₈ ou R₃₈,

B représente :

soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂, soit l'un des radicaux divalents suivants : -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y₂₈ représente :

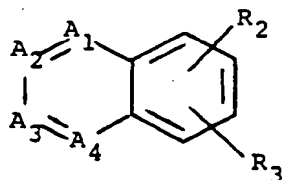
soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole, soit, quelle que soit la valeur de B et Y₂₈ étant identique ou différent de Y₁₈, les valeurs définies pour Y₁₈,

lesdits produits de formule (F_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (F_B) pour la préparation de médicaments destinés,

soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie,

soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou gynécologiques.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (F) :



(F)

dans laquelle :

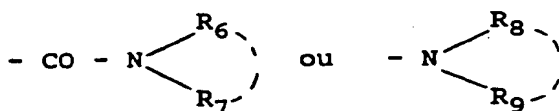
R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

d) un radical



dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 u R_6 et R_9 , identiques u différents, r présentent :

- un at m d'hydrogène ,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuell ment substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_7 ou R_6 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_1 , A_2 , A_3 et A_4 identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que :

- R_5 représente :

- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellemnt substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y représente le radical -Y₁ - B - Y₂ dans lequel :

Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂,

soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y₂ représente :

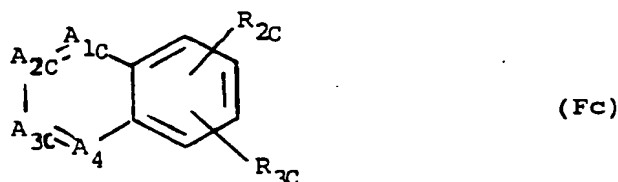
soit, si B r présente une simple liais n, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyl ,

cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazol ou isoxazole, soit, quel qu soit la valeur de B t Y₂ étant identique ou différent de Y₁, les valeurs définies pour Y₁, lesdits produits de formule (F) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (F) pour la préparation de médicaments destinés,

soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie, soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou gynécologiques.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) sont utilisés dans la préparation de médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (Fc) :

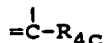


dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c}, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par:

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyl et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1c}, A_{2c}, A_{3c} et A_{4c} identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4c} représente le radical R₁ tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

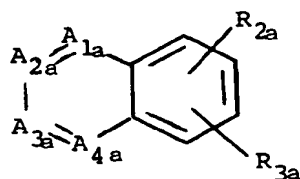
atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitré, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole, soit R_{4c} représente le radical -C-R_{6a}-Yc dans lequel :

- R_{6a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-

et -Yc représente un radical phényle ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical -(CH₂)_p-SO₂-X_c-R_{14c} dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical méthyle, éthyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle,

lesdits produits de formule (Fc) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Fc).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (Fa) :



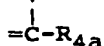
(Fa)

dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a}, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a}, identiques ou différents représentent un atome d'azote et le radical

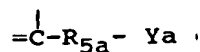


tel que :

soit R_{4a} représente le radical R₁ tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phényl-, phénylthio, tous ces radicaux

aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyl, nitro, alkyl, alkyloxy ou acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone tétrazole et isoxazole, soit R_{4a} représente le radical



dans lequel :

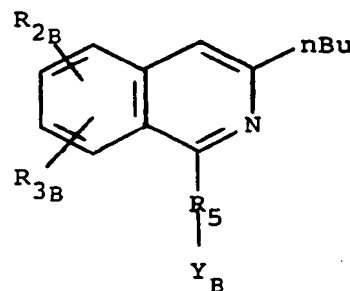
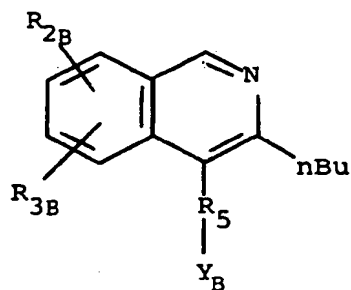
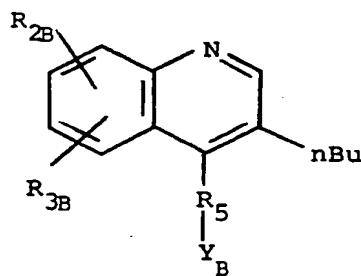
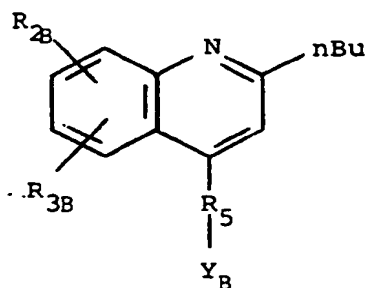
- R_{5a} représente un radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ ou $-\text{SCH}_2-$

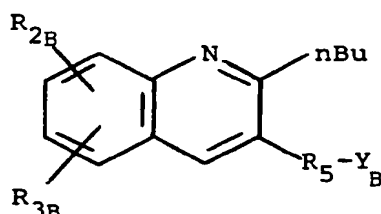
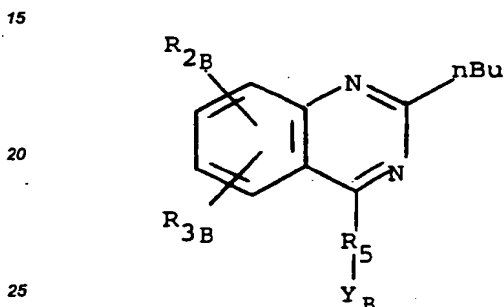
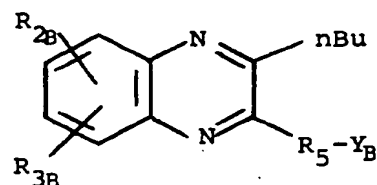
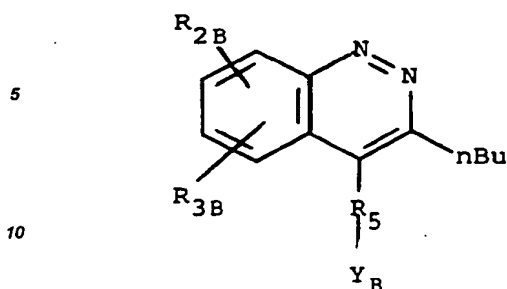
et $-Y_a$ représente un radical phényle ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

lesdits produits de formule (Fa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Fa).

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (I) telle que définie à la revendication 4.

Parmi les produits de formule (I_B) particulièrement préférés se trouvent également les produits répondant aux formules indiquées ci-dessous dans lesquelles R_{2B} , R_{3B} et $-R_5-Y_B$ ont les significations indiquées ci-dessus et n-Bu représente le radical n-butyle :





Parmi les produits dont les schémas sont indiqués ci-dessus, Y_B représente notamment un radical biphényle substitué par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, tétrazolyle éventuellement salifié ou -
 (CH₂)_m-SO₂-X-R₁₄ tel que défini ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 4'-[[3-butyl 4-quinoléinyl] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle.

On introduit 475 mg de zinc électrolytique, 275 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium, 2,08 g de 4-(bromométhyl) (1,1-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparé selon Ep 0025331) dans 13 cm³ de tétrahydrofurane. On introduit 503 mg de 3-butyl 4-chloro quinoléine obtenu au stade F de la préparation décrite ci-après. On agite 15 heures dans un bain à ultrasons en laissant la température monter à 65°C. On ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N et extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-hexane-acétate d'éthyle 100-100-10), on obtient 624 mg de produit attendu.

IR CHCl₃
 COOMe : 1720 à 1436 cm⁻¹
 aromatique et hétérocycle : 1615, 1600, 1574, 1508 cm⁻¹

Préparation de l'exemple 1 : 3-butyl 4-chloro quinoléine.

Le produit utilisé au départ de l'exemple 1 a été préparé de la façon suivante :

Stade A : 2-butyl 3-oxo butanedioate de diéthyle.

A une solution d'éthylate de sodium préparée par agitation pendant 1 heure à 40°C de 2,3 g de sodium et 150 cm³ d'éthanol, on ajoute 100 cm³ d'éther puis 13,55 cm³ de diéthylmalate. On chauffe 15 minutes au reflux, refroidit légèrement et ajoute 50 cm³ de caproate d'éthyle, agite 3 heures au reflux et 16 heures à 30-35°C. On ajoute 50 cm³ d'eau, sépare la phase aqueuse par décantation, la lave avec de l'éther par deux fois et acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait 3 fois à l'éther, lave les phases organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le produit obtenu, 9,5 g est utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade B : 2-butyl 3-(phénylamino) 2-butène diolate diéthyl.

On agit 3 jours à 75°C un mélange de 1 g d'aniline avec 2,65 g du produit obtenu au stade A ci-dessus et 150 mg de silicopointe $\text{R}^{\text{N}}\text{K}$ 10, refroidit et chromatographie le milieu réactionnel sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 9-1). On obtient 1,55 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

=C-NH : 3260 cm^{-1}
C=O : 1733, 1656 cm^{-1}
C=C + aromatique : 1610, 1596, 1584, 1500 cm^{-1}

Stade C : 3-butyl 1,4-dihydro 4-oxo 2-quinoléinecarboxylate d'éthyle et 3-butyl 4-hydroxy 2-quinoléine carboxylate d'éthyle.

On chauffe pendant 30 minutes à l'aide d'un bain à 250°C un mélange de 2,5 g du produit obtenu au stade B ci-dessus avec 30 cm^3 de diphényléther. On laisse revenir à température ambiante, essore, lave avec du pentane et recueille 1,82 g de produit recherché.

Spectre IR (CHCl_3)

=C-NH : 3425, 3383 cm^{-1}
C=O : 1746, 1706 cm^{-1}
autre C=O, : 1624, 1605, 1585, 1572, 1532 cm^{-1}
C=C, aromatique

Stade D : Acide 3-butyl 1,4-dihydro 4-oxo 2-quinoléinecarboxylique.

On chauffe 1 heure à 60°C 1,8 g de l'ester obtenu au stade C ci-dessus avec 25 cm^3 de soude en solution N. On refroidit et acidifie avec de l'acide chlorhydrique N, filtre, lave à l'eau et sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 1,58 g du produit recherché.

Spectre RMN (60 MHz, DMSO, ppm).

0,89 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$
1,39 (m) : C-C-C-C
2,78 : C-C-C-C
7,30 (t)-7,63 (t) : H_6 et H_7
7,80 (d)-8,08 (d) : H_5 et H_8
11,64 : proton mobile

Stade E : 3-butyl 4(1H)-quinolone.

On chauffe 30 minutes à 250°C un mélange de 1,55 g du produit obtenu au stade D ci-dessus et 10 cm^3 de diphényléther. On refroidit, filtre, lave avec du pentane et sèche sous pression réduite. On obtient 1,17 g de produit que l'on dissout dans 80 cm^3 d'éthanol et traite 15 minutes au reflux en présence de charbon actif, on filtre sur hyflosupercel, évapore l'éthanol jusqu'à sec et reprend avec du pentane, filtre, lave avec du pentane et sèche à 50°C sous pression réduite. On obtient 0,971 g de produit recherché.

Spectre IR (CHCl_3)

(mélange 2 formes : énol et céto)
=C-NH : 3440 cm^{-1}
autre C=O, : 1632, 1590, 1570, 1558, 1524, 1506 cm^{-1}
C=C, aromatique

Stade F : 3-butyl 4-chloro quinoléine.

On chauffe 2 heures à 120°C un mélange de 515 mg du produit obtenu au stade E ci-dessus avec 0,6 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. On refroidit, ajoute 10 cm^3 d'eau et alcalinise à pH 9 avec de l'ammoniaque concentré. On extrait 2 fois avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le résidu est dissous dans 30 cm^3 d'éthanol et traite 15 minutes au reflux en présence de charbon actif, on filtre sur hyflosupercel, on obtient 511 mg du produit recherché.

RMN CDCl_3 (250 MHz)

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-}$ 0,98 (t)
 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-}$ 1,45 (m)

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-}$	1,68 (m)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-}$	2,96 (m)
	7,63 (dt)
H aromatique s	7,72 (dt)
	8,10 (dd)
	8,25 (dd)
H noyau pyridine	8,74 (s)

Exemple 2 : Acide 4'-[(3-butyl 1-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On introduit 550 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 16 cm³ de soude et 3 cm³ de méthanol. On agite pendant 3 heures et demie à la température de 80°C. On ajoute 1 cm³ de lessive de soude et 1 cm³ de méthanol et chauffe de nouveau pendant 7 heures. On évapore le méthanol, reprend à l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre, reprend et lave le précipité avec de l'eau, sèche sous pression réduite à 60°C pendant 24 heures. Le précipité est dissous en chauffant dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. On filtre, évapore et chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène seul puis chlorure de méthylène-méthanol 9-1). L'élution est filtrée, évaporée et reprise à l'éther. Le produit cristallisé est séché sous pression réduite à 60°C en présence de pentoxyde de phosphore. On obtient 422 mg de produit attendu.

Spectre IR (nujol)

C=O	: 1695 cm ⁻¹
aromatiques + hétérocyclique	: 1610, 1595, 1575, 1510 cm ⁻¹

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2 = 395,51$

Calculé : C% 81,09 H% 6,37 N% 3,54

Trouvé : 82,00 6,30 3,40

Exemple 3 : 4'-[[2-butyl 1-quinoléinyl] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 500 mg de 2-butyl 4-chloro quinoléine obtenu comme indiqué ci-après au stade D de la préparation de l'exemple 3 et introduit dans une solution préparée au préalable de 475 mg de zinc électrolytique, 275 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium et 2,075 g de bromure de [[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl zinc préparé ainsi qu'il est indiqué à l'exemple 1 dans 13 cm³ de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-hexane-acétate d'éthyle 100-100-10), on obtient 621 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

-COOMe	: 1720, 1435 cm ⁻¹
aromatiques + hétérocyclique	: 1602, 1560, 1508, 1480 cm ⁻¹

Le produit utilisé au départ de l'exemple 3 a été préparé comme suit :

Préparation de l'exemple 3 : 2-butyl 4-chloro quinoléine

Stade A :

A une suspension de 27,3 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile préalablement lavé à l'heptane) et 250 cm³ d'éther, on ajoute 70,8 g de carbonate d'éthyle en solution dans 50 cm³ d'éther. On agite 10 minutes, ajoute en 30 minutes 30 g d'hexanone et chauffe 2 heures au reflux. On ajoute 35 cm³ d'éther contenant 12 cm³ d'éthanol et agite 16 heures à température ambiante. On refroidit à 0°C et ajoute une solution de 36 cm³ d'acide acétique dans 300 cm³ d'eau puis 12 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le pH est alors de 7. On extrait avec de l'éther, lave à l'eau, sèche, évapore à sec. On obtient après distillation à 70°C sous pression réduite de 3 mbar, 32,5 g de produit recherché.

Spectre RMN

	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	0,91 ppm
	les CH_2 centraux	1,34 - 1,59 ppm
5	$\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$	2,55 ppm (t)
	CO_2Et	1,28 ppm (t)
10		4,20 ppm (q)
	$\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$	3,44 ppm (s)

15 Stade B : 3-(phénylamino) 2-heptanoate d'éthyle.

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 à partir de 45 g de produit obtenu comme au stade A, ci-dessus. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle (95-5)) 28,7 g du produit attendu.

20 Spectre IR (CHCl_3)

NH : 3260 cm^{-1}
 C=O : 1648 cm^{-1}
 C=C + aromatique : 1612, 1594, 1588 cm^{-1}

25 Stade C : 2-butyl 4(1H)-quinolone

On opère comme au stade C de la préparation de l'exemple 1 à partir de 28,7 g du composé obtenu au stade B ci-dessus. On obtient 16,95 g du produit recherché. F = 140°C.

Spectre IR (CHCl_3)

30 =C-NH : 3428 cm^{-1} + absorption générale forte
 C=O + C=C + C=N + : 1636, 1596, 1547, 1502 cm^{-1}
 aromatiques :

Stade D : 4-chloro 2-butyl quinoléine.

35

On opère comme à l'exemple F de la préparation de l'exemple 1, à partir de 4 g du composé obtenu au stade C ci-dessus, on obtient 3,89 g de produit recherché.

RMN CDCl_3

40	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	0,97 (t)
	$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	1,45 (m)
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2$	1,72 (m)
45	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}$	2,95 (m)
		7,41 (dt)
	H aromatiques	7,74 (dt)
		8,06 (dd)
50		8,19 (dd)
	H pyridine	7,41 (s)

Exemple 4 : Acide 4'-[(2-butyl 1-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

55

On introduit 614 mg du produit obtenu à l'exemple 3 dans 10 cm^3 de soude 1N et 10 cm^3 d'éthanol. On chauffe à 70°C pendant 2 heures. On évapore l'éthanol, reprend à l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N. On filtre le précipité, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à 60°C. On reprend le précipité dans l'éthanol.

On introduit 0,520 g du produit obtenu au stade F de la préparation de l'exemple 1 et 0,390 g d'acide 4-amino benzoïque dans 6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On chauffe au reflux pendant 63 heures, filtre le précipité, lave à l'eau, reprend par 10 cm³ de soude 2N dans 40 cm³ d'eau puis lave à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est reprise à l'acide acétique, filtre le précipité, lave à l'eau, essore et reprend avec de l'éther. Après séchage, on obtient 220 mg du produit attendu.

Préparation du chlorhydrate.

On reprend le produit obtenu ci-dessus dans 20 cm³ de soude 0,1N et 10 cm³ de soude N. On acidifie à pH = 1 la solution limpide avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité blanc est filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite à 60°C. On recristallise dans l'éther et filtre de nouveau. On obtient 180 mg de chlorhydrate attendu.

F # 227°C.

Analyse : C₂₇H₂₅NO₂ = 395,51

Calculé : C% 81,99 H% 6,37 N% 3,54

Trouvé : 81,8 6,50 3,40

Analyse : C₂₇H₂₆NCIO₂ = 431,97

Calculé : C% 75,07 H% 6,06 N% 3,24 Cl% 8,21

Trouvé : 75,4 6,1 3,1 8,1

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH : # 2640 cm⁻¹

C=O complexe : 1725 cm⁻¹ (ép), 1720 cm⁻¹ (max) 1708 cm⁻¹ (max)

aromatiques + hétérocyclique : 1640, 1600, 1518, 1495 cm⁻¹

Exemple 5 : Acide 4-[(3-butyl 4-quinoléinyl) amino] benzoïque.

On introduit 0,520 g du produit obtenu au stade F de la préparation de l'exemple 1 et 0,390 g d'acide 4-amino benzoïque dans 6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On chauffe au reflux pendant 63 heures, filtre le précipité, lave à l'eau, reprend par 10 cm³ de soude 2N dans 40 cm³ d'eau puis lave à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est reprise à l'acide acétique, filtre le précipité, lave à l'eau, essore et reprend avec de l'éther. Après séchage, on obtient 220 mg du produit attendu.

F = 276°C.

Préparation du chlorhydrate.

On agite 156 mg du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm³ d'un mélange 50-50 de chlorure de méthylène-éthanol puis porte au reflux et filtre. Après évaporation, l'extrait sec est repris à l'éthanol à 96% et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH # 1. On évapore de nouveau et recristallise dans l'éther. Après filtration puis séchage sous pression réduite à 65°C, on obtient 162 mg du chlorhydrate attendu.

Analyse : C₂₀H₂₀N₂O₂, HCl = 356,85

Calculé : C% 67,32 H% 5,93 N% 7,85 Cl% 9,93

Trouvé : 67,0 6,0 7,6 10,0

Spectre IR (Nujol)

OH/NH : 3260 cm⁻¹

-C=O : 1736, 1668 cm⁻¹

aromatiques, hétérocyclique : 1605, 1570, 1518, 1500 cm⁻¹
et NH₂

Exemple 6 : 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl benzonitrile.

On introduit 0,6 g du produit obtenu au stade C de la préparation de l'exemple 3 dans 30 cm³ d'acétone

anhydre. On ajoute 0,828 g de carbonate de potassium, agit 10 minutes et ajoute 1,16 g de 4-(bromométhyl) benzonitrile. Le milieu réactionnel est porté au reflux 3 heures. L'acétone est évaporée et le résidu est repris dans 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98-2), on obtient 0,78 g du produit attendu. F = 74°C.

Spectre IR (CHCl₃)

C≡N : 2236 cm⁻¹

C=C : 1621, 1598 cm⁻¹

aromatique : 1568, 1507 cm⁻¹

Exemple 7 : Chlorhydrate d'acide 4-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.

On introduit 0,75 g du produit obtenu à l'exemple 6 dans 20 cm³ d'éthanol. Après agitation, on ajoute 2,1 cm³ de soude 5N. On chauffe au reflux pendant une nuit. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. Les cristaux obtenus sont filtrés puis repris par 20 cm³ d'éthanol et 15 cm³ de soude concentrée. On chauffe 2 heures au reflux. La solution est refroidie à 0°C, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré puis agitée pendant 1 heure à 0°C. Les cristaux obtenus sont lavés à l'eau et séchés à 90°C. On obtient 0,45 g de produit recherché.

F = 143°C. Après recristallisation dans 20 cm³ d'éthanol, on obtient 0,295 g de produit attendu. F = 145°C.

Analyse : C₂₁H₂₁NO₃, HCl = 371,81

Calculé : C% 67,82 H% 5,9 N% 3,76 Cl% 9,53

Trouvé : 67,5 6,1 3,6 9,2

Spectre IR (Nujol)

C=O : 1700 cm⁻¹

C=C, C=N, aromatique : 1640, 1612, 1599, 1576, 1536, 1490 cm⁻¹

Exemple 8 : 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 0,45 g du produit obtenu au stade C de la préparation de l'exemple 3 dans 25 cm³ d'acétone anhydre en utilisant 0,6 g de carbonate de potassium et 0,7 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparée selon Ep 0 253 310). Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98-2), on obtient 0,8 g du produit attendu.

F = 105°C.

Spectre IR (CHCl₃)

COOMe : 1720, 1436 cm⁻¹

aromatique, hétéroatome : 1620, 1598, 1568, 1507, 1485 cm⁻¹

Exemple 9 : Acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On introduit 0,75 g du produit obtenu à l'exemple 8 dans 120 cm³ de soude 1N. On chauffe à 90°C pendant 5 heures puis ajoute 20 cm³ d'éthanol. Le milieu est agité 1 heure à 90°C puis 1 nuit à température ambiante. L'éthanol est évaporé, on refroidit à 0°C et acidifie à l'acide chlorhydrique concentré. Après agitation pendant 1 heure à 0°C, les cristaux sont essorés, lavés à l'eau et séchés à 50°C. On recueille 0,70 g de produit que l'on recristallise dans 150 cm³ d'éthanol. On obtient 550 mg du produit attendu. F = 145°C.

Analyse : C₂₇H₂₅NO₃ = 411,51

Calculé : C% 78,8 H% 6,12 N% 3,4

Trouvé : 78,6 6,12 3,3

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH

>C=O : 1710 cm^{-1}
 hétérocycyle et aromatique : 1599, 1570, 1499 cm^{-1}

5 **Exemple 10 : 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoate d'éthyle.**

On introduit 0,950 g du produit obtenu au stade D de la préparation de l'exemple 3 et 2,2 g de 4-hydroxy benzoate d'éthyle et chauffe à 170°C pendant une demi-heure sous agitation. Après refroidissement, le milieu réactionnel est chromatographié sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 9-1). On obtient 0,250 g de produit

10 attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

C=O : 1714 cm^{-1}

hétérocycyle et aromatique : 1621, 1609, 1598, 1564, 1498 cm^{-1}

15 **Exemple 11 : Chlorhydrate de l'acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoïque.**

a) Acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoïque.

On introduit 250 mg du produit obtenu à l'exemple 10 dans 6 cm^3 de soude 2N et 5 cm^3 d'éthanol. On chauffe à 80°C pendant 1 heure, évapore l'éthanol et reprend à l'eau.

20

b) préparation du chlorhydrate.

On ajoute à la solution obtenue ci-dessus de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH = 1, filtre, lave à l'eau, sèche et recristallise le produit dans du pentane. On sèche à 60°C sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. On obtient 204 mg du produit attendu.

25

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, HCl = 357,84

30 **Calculé** : C% 67,13 H% 5,63 N% 3,91 Cl% 9,91

Trouvé : 67,1 5,5 3,8 9,9

Spectre IR (Nujol)

35 Absorption région OH/NH

C=O : 1704 cm^{-1}

système conjugué

+ aromatique 1644, 1608, 1594, 1538, 1500, 1490 cm^{-1}

40 **Exemple 12 : Chlorhydrate de l'acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) amino] benzoïque.**

On introduit 0,840 g du produit obtenu au stade D de la préparation de l'exemple 3 et 0,640 g d'acide amino benzoïque dans 15 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N. On chauffe au reflux pendant 3 heures, filtre le précipité obtenu, lave à l'eau et sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 0,830 g du produit attendu.

45

Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, HCl = 356,85

Calculé : C% 67,32 H% 5,93 N% 7,85 Cl% 9,93

Trouvé : 67,1 5,9 7,7 9,6

50

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH

C=O : 1710 cm^{-1}

55 aromatique + hétérocycyle : 1640, 1613, 1591, 1554, 1517, 1495 cm^{-1}

Exempl 13 : 4'-[(3-butyl 4-cinnoliny) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carb xylate d méthyle.

On opère comme à l' x mple 1 à partir d 1,1 g d produit obt nu au stad C d la préparation décrite ci-après, 1,83 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylat de méthyl (préparé selon EP 0 253 310), 0,4 g de zinc éthanolique, 700 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans 100 cm³ de tétrahydrofuranne. Le milieu réactionnel est placé sous ultrasons pendant 15 heures, puis repris par de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétonitrile 8-2), on obtient 760 mg du produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

C=O : 1720 cm⁻¹
système conjugué : 1614, 1599, 1567, 1535, 1515 cm⁻¹
+ aromatique

Préparation du produit utilisé au départ de l'exemple 13 : 3-butyl 4-chloro cinnoline**Stade A : 2-(1-hexynyl) benzeneamine**

A une solution de 4,4 g de 2-iodo aniline dans 100 cm³ de triéthylamine, on ajoute 32 mg d'iodure de cuivre et 140 mg de chlorure de bistriphényl phosphine palladium et 2,3 cm³ de 1-hexyne. On agite 15 heures à température ambiante. On évapore à sec et reprend à l'éther, filtre l'insoluble, le lave à l'éther et les fractions éthérées sont évaporées à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (9-1)). On obtient 3,27 g de produit recherché.

Spectre IR

C₆H₄-NH₂ : 3486 cm⁻¹
NH₂ def+ aromatique : 1613, 1570, 1493 cm⁻¹

Stade B : 3-butyl 4-hydroxy cinnoline

A une suspension à 0°C de 3,2 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute à 0°C, une solution de 2 g de nitrite de sodium dans 60 cm³ d'eau, on agite 1 heure 30 à 0°C, puis 1 heure à 100°C. On verse le milieu réactionnel dans 100 cm³ d'eau glacée, essore, lave à l'eau glacée. Le produit humide est repris par 100 cm³ d'eau et alcalinise avec de l'ammoniaque concentrée. On essore, lave à l'eau et sèche à 70°C sous pression réduite. On obtient 1,47 g du produit attendu.

F = 180°C.

Spectre IR : Nujol

Absorption région OH/NH

C=C	1636 cm ⁻¹
+	1604 cm ⁻¹ (épaulement)
Aromatique	1580 cm ⁻¹
	1578 cm ⁻¹
	1498 cm ⁻¹

Stade C : 3-butyl 4-chloro cinnoline

On opère comme au stade F de la préparation 1, à partir de 1,2 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, en utilisant 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (6-4)) on obtient 1,16 g du produit recherché. F < 50°C.

Spectre IR : CHCl₃C=C + aromatique : 1616, 1558 cm⁻¹**Exemple 14 : Acide 4'-[(3-butyl 4-cinnoliny) méthyl] (1,1(biphényl) 2-carboxylique.**

On opère comm à l' xemple 2 à partir d 700 mg de produit obtenu à l' x mple 13 dans 10 cm³ d soude 2N et 20 cm³ d'éthanol. Le milieu réactionnel est protégé au reflux p ndant 2 heures, v rsé sur d l'eau t acidifié

par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est lavé à l'eau, séché sous pression réduite et recristallisé dans 20 cm³ d'acétonitrile. On obtient 0,27 g du produit attendu. F = 210°C.

5 **Analyse** : C₂₆H₂₄N₂O₃, HCl = 396,489
 Calculé : C% 78,76 H% 6,1 N% 7,06
 Trouvé : 78,6 6,0 7,1

10 **Spectre IR (Nujol)**
 Absorption région OH/NH
 C=O : 1718 cm⁻¹
 système conjugué + : 1622, 1598, 1576, 1558, 1522 cm⁻¹
 aromatique

15 **Exemple 15** : 4-[[[(3-butyl 4-cinnolinyloxy) méthyl] benzonitrile.

On opère comme à l'exemple 6 à partir du produit obtenu au stade B de la préparation de l'exemple 13 et de 4-(bromométhyl) benzonitrile.

20 **Exemple 16** : Acide 4-[[[(3-butyl 4-cinnolinyloxy) méthyl] benzoïque.

On opère comme à l'exemple 7 à partir du produit obtenu à l'exemple 15.

25 **Exemple 17** : 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyloxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On prépare une solution de 1,1 g du produit obtenu au stade D de la préparation décrite ci-après et de 1,63 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle (préparé selon Ep 0 253 310) dans 50 cm³ d'acétone sous agitation et on ajoute 1,2 g de bicarbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. La suspension est essorée, l'insoluble est lavé par de l'acétone, filtré et séché. On chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 5-5) et obtient 1,8 g du produit attendu.
 Spectre IR (CHCl₃)

35 $\begin{array}{c} \text{C=OMe} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$: 1720, 1435 cm⁻¹
 aromatique + : 1600, 1593, 1557, 1505, 1483 cm⁻¹
 hétéroatome

Préparation de l'exemple 17 : 3-butyl 5-méthylthio 4-(1H)quinolone.

Stade A : 2-butyl 3-[[3-(méthylthio) phényl] amino] 2-butènedioate de diéthyle.

45 A une solution de 4,3 g de 2-butyl 3-oxo butanedioate de diéthyle avec 2 cm³ de 3-(méthylthio) aniline, dans 100 cm³ de toluène, on ajoute 50 mg d'acide paratoluène sulfonique. On agite 4 heures au reflux en éliminant l'eau formée. On évapore à sec et chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène à 30 % d'hexane), on obtient 5,1 g du produit recherché. F = 55°C.

50 **Spectre IR (CHCl₃)**
 =C-NH complexe : 3240 cm⁻¹
 C=O : 1732 - 1658 cm⁻¹
 C=C + aromatique : 1598, 1583, 1488 cm⁻¹

55 **Préparation de 2-butyl 3-oxo butanedioate de diéthyle**

A une solution d'éthylate de sodium, préparée par agitation pendant 1 heure à 40°C de 2,3 g de sodium et 150 cm³ d'éthanol, on ajoute 100 cm³ d'éther puis 13,55 cm³ de diéthylmalonate. On chauffe 15 minutes au

reflux, on refroidit légèrement et on ajoute 50 cm³ de caproate d'éthyle, on agite 3 heures au reflux et 16 heures à 30-35°C. On ajoute 50 cm³ d'eau, sépare la phase aqueuse, par décantation, la lave avec de l'éther par deux fois et acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait 3 fois à l'éther, lave les phases organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le produit obtenu 9,5 g est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Stade B : 3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-oxo 2-quinoléine carboxylate d'éthyle

On chauffe 45 minutes à 250°C, 1 g du produit obtenu au stade A. On refroidit et chromatographie sur silice le produit brut réactionnel (éluant : chlorure de méthylène) on obtient 700 mg du produit recherché. F = 80°C.

Spectre IR (CHCl₃)

NH complexe : 3330 cm⁻¹ (F)

C=O : 1743 cm⁻¹, 1707 (f)

C=O + C=C + : 1610, 1596, 1559, 1530 cm⁻¹

aromatique

Stade C : Chlorhydrate de l'acide 3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-oxo 2-quinoléinecarboxylique

On agite 2 heures au reflux 0,63 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 10 cm³ d'une solution N de soude. On verse dans l'eau glacée, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, essore, lave à l'eau, sèche et empâte dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 495 mg du produit recherché. F = 240°C.

Spectre IR (Nujol)

Absorption OH/NH : 3328 cm⁻¹

C=O : 1744 cm⁻¹

C=O + C=C + : 1610, 1592, 1560, 1540, 1516 cm⁻¹

aromatique

Stade D : 3-butyl 5-(méthylthio) 4(1H)-quinolone

On chauffe 5 minutes à 260°C, 390 mg du produit obtenu au stade C. On obtient 300 mg de produit recherché. F = 144°C.

Spectre IR (CHCl₃)

=C-NH : 3365 cm⁻¹

C=O + C=C + : 1627, 1609, 1585, 1560, 1520 cm⁻¹

aromatique

Exemple 18 : Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.

On agite pendant 2 heures au reflux un mélange de 1,8 g du produit obtenu à l'exemple 17 avec 20 cm³ d'une solution de soude 5N dans 20 cm³ d'éthanol. On coule dans l'eau et acidifie avec de l'hydrogénophosphate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (9-1)). Le produit obtenu est dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 0,15 cm³ de diéthylamine et agite 30 minutes. Après essorage et lavage par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 50 cm³ d'éther isopropylique, on sèche à la température ambiante. On obtient 380 mg du produit attendu. F = 160°C.

Analyse : C₃₂H₃₈N₂O₃S = 530,735

Calculé : C% 72,42 H% 7,22 N% 5,28 S% 6,04

Trouvé : 71,6 7,1 5,1 5,9

Spectre IR (CHCl₃)

Absorption type NH_2 - et ou $\text{-N}^+\text{H-}$: 3100 --> 2200 cm^{-1}
 C=O + aromatique : 1624, 1592, 1558, 1516 cm^{-1}

Exemple 19 : 3-butyl 4-[[2'-méthoxycarbonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl] méthoxy] 2-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

On opère comme à l'exemple 8 à partir de 0,2 g du produit obtenu au stade C de la préparation de l'exemple 1 dans 5 cm^3 d'acétone anhydre et ajoute 0,2 g de carbonate de potassium. Après agitation, on ajoute 0,21 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparé selon Ep 0 253 310). Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-99-1), on obtient 180 mg du produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

>C=O : 3100 --> 2200 cm^{-1}
 système conjugué+aromatique : 1618, 1599, 1584, 1562, 1492 cm^{-1}

Exemple 20 : Acide 3-butyl 4-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl) 4-yl] méthoxy] 2-quinoléinecarboxylique.

On opère comme à l'exemple 9 à partir de 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 19 dans 5 cm^3 de soude concentrée. On ajoute 2 cm^3 d'eau et 5 cm^3 d'éthanol et chauffe pendant 3 heures au reflux. L'éthanol est évaporé, la solution refroidie à 0°C et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique. Les cristaux sont essorés, lavés avec de l'eau et séchés. Après recristallisation dans 10 cm^3 de diméthylformamide à ~ 1% d'eau, on obtient 0,176 g du produit attendu. F = 162°C.

Analyse : $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ = 455,52
Calculé : C% 73,12 H% 5,68 N% 3,16
Trouvé : 72,8 5,7 3,1

Spectre IR (Nujol)

>C=O : 1710, 1672 cm^{-1}
 aromatique + hétéroatome : 1645, 1615, 1603, 1522, 1485 cm^{-1}

Exemple 21 : Acide 4'-[[3-butyl 4-quinoléinyl oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Le produit est obtenu à partir du produit obtenu à l'exemple 20 par décarboxylation dans l'oxyde de biphényle en chauffant à 250°C avant 5 minutes.

Exemple 22 : 4'-[[2-phényl 4-quinazoliny] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On prépare au préalable le bromure de [[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] zinc à partir de 400 mg de zinc dans 1 cm^3 de tétrahydrofurane et 1,53 g de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle (Réf. p. KNOCHEL J. Org. Chem. 1988, vol. 53, p. 5789-5791). On ajoute à la solution ainsi obtenue 240,69 mg de 4-chloro 2-phényl quinazoline et 115 mg de complexe de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et laisse à 50°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau/glace/acide acétique. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-9 puis 2-8), on obtient 260 mg du produit attendu. F = 121-122°C après recristallisation dans l'éther isopropylique.

Spectre IR (CHCl₃)C=O : 1722 cm⁻¹ar matique + système conjugué : 1618, 1600, 1534, 1520, 1459 cm³**Exemple 23 : Acide 4'-[(2-phényl 4-quinazoliny) méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.**

On introduit 240 mg du produit obtenu à l'exemple 22 dans 2 cm³ d'éthanol et ajoute 0,55 cm³ de soude 2N. La solution est agitée 2 jours à la température ambiante puis portée au reflux pendant 2 heures. La solution est alors évaporée à sec, reprise par de l'eau et neutralisée avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est filtré, séché et recristallisé dans un mélange eau-alcool isopropylique 10-90. On obtient 150 mg du produit attendu. F = 210°C.

Analyse : C₂₈H₂₀N₂O₂ = 416,48

Calculé : C% 80,75 H% 4,84 N% 6,72

Trouvé : 80,7 4,9 6,7

Spectre IR (Nujol)

C=O : 1698 cm⁻¹aromatique : 1618, 1600, 1572, 1548, 1518, 1498 cm³**Exemple 24 : 4'-[(2-butyl 4-quinazoliny) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.**

On opère comme à l'exemple 22 à partir de la 4-chloro 2-butyl quinazoline obtenue au stade C de la préparation indiquée ci-après et de l'organozincique préparé ainsi qu'il est indiqué à l'exemple 22.

Préparation de la 4-chloro 2-butyl quinazoline utilisée à l'exemple 24.**Stade A : N-(2(cyanophényl) valéramide.**

On dissout 10 g d'orthocyanooaniline dans 50 cm³ de pyridine anhydre puis ajoute 11,2 cm³ de chlorure de valéroyle et porte au reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est versé sur 100 cm³ d'eau glacée et on acidifie par HCl aqueux 2N jusqu'à pH = 7. On extrait à l'acétate d'éthyle, réunit les phases organiques et lave d'abord avec 100 cm³ d'eau puis avec 100 cm³ de solution saturée en chlorure de sodium. On déshydrate la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, filtre et évapore. Le solde obtenu est empâté dans de l'éther isopropylique. On filtre et évapore. On obtient 13,7 g du produit attendu. F = 76°C.

Spectre IR (CHCl₃)-NH : 3416 cm⁻¹-C≡N : 2222 cm⁻¹aromatique + amide : 1605, 1583, 1520 cm³**Stade B : 2-butyl 4-oxo quinazoline.**

On dissout 13,7 g de produit obtenu au stade A dans 150 cm³ de dioxanne. On ajoute 400 cm³ de solution aqueuse de soude puis 18 cm³ d'eau oxygénée à 30%. On porte au reflux pendant 2 heures, ajoute de l'acide acétique jusqu'à pH = 3 puis de l'ammoniaque à 28% jusqu'à pH = 8 dans un bain glacé. On filtre, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient 10,56 g du produit attendu. F = 156°C.

Spectre IR (CHCl₃)= -NH- : 3385 cm⁻¹>C=O : 1674 cm⁻¹aromatique : 1613, 1565 cm³

Stad C : 2-butyl 4-chloro quinazolin .

On introduit sous agitation magnétique à 0°C 100 mg du produit obtenu au stade B dans 1 cm³ d'oxychlorure de phosphore puis ajoute 85 microlitres de N,N-diisopropyléthylamine. On laisse revenir à la température ambiante, chauffe au reflux pendant 2 heures puis laisse revenir à la température ambiante. On évapore à sec, puis dissout dans un minimum de chlorure de méthylène, lave à l'eau et à l'eau saturée en chlorure de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95-5). On obtient 28 mg du produit attendu utilisé tel quel.

Exemple 25 : Acide 4'-[[[3-butyl 2-(hydroxyméthyl) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On opère comme à l'exemple 23 à partir du produit obtenu à l'exemple 24.

En plus des produits décrits dans les exemples ci-dessus, qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessous constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la même invention comme exemples 26 à 29 :

Exemple 26 : 4'-[[[3-butyl 2-(hydroxyméthyl) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

Exemple 27 : Acide 4'-[[[3-butyl 2-(hydroxyméthyl) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Exemple 28 : 4-[2-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] éthyl] benzoate de méthyle.

Exemple 29 : Acide 4-[2-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] éthyl] benzoïque.

Les exemples 26 à 29 ont été préparés ainsi qu'il est indiqué pour les exemples précédents.

Les acides carboxyliques 27 et 29 sont respectivement préparés à partir de leurs sels de méthyle 26 et 28 et sont caractérisés par leurs points de fusion soit respectivement : 174°C pour l'exemple 27 et 205°C pour l'exemple 29.

Préparation pour l'exemple 30 du 3-butyl-1,1,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-1-quinoléine.

On introduit 1 g du produit obtenu au stade a) dans 60 ml de méthanol. On ajoute environ 10 mg d'oxyde de platine et on met à hydrogéner sous pression d'environ 200 mBar.

Après environ 3 heures d'agitation à la température ambiante, on filtre la solution et évapore.

Après chromatographie (éluant chlorure de méthylène : méthanol/98 : 2). On obtient 0,6 g de produit attendu.

F=220°C.

Spectre IR dans le chloroforme

=C-N-H 3430 cm⁻¹

>C=O 1632 cm⁻¹

systèmes conjugués : 1538 cm⁻¹, 1510 cm⁻¹

Exemple 30 : B : 4'-[[[3-butyl-1,1,5,6,7,8-hexahydro-4-quinoléinyl oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ainsi que :

A : 4'-[[[3-butyl-1,1,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-1-quinoléinyl] méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On introduit 0,4 g du produit obtenu pour la préparation de l'exemple 30 dans 10 ml d'acétone anhydre. On ajoute 0,52 g de carbonate de potassium et 0,6 g de bromométhyl (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On chauffe une nuit à reflux puis verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau et extrait la phase aqueuse

av c 3 x 50 ml d'acétat d'éthyle.

On sèche t évap re à s c. Après chromatographie (éluant chlorur de méthylène : 98/méthanol : 2). On obtient 0,15 g du produit attendu ⑤ ainsi qu 0,45 g du produit ④.

Spectre du produit ④ dans chloroforme

5

	>C=O	1726 cm^{-1}
	C=C	1637 cm^{-1}
10	aromatique	1595 cm^{-1}
	C=O	1547 cm^{-1}
		1495 cm^{-1}

15

Spectre IR du produit ⑤ dans le chloroforme

	>C=O	1720 cm^{-1}
20	aromatique	1617 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , 1519 cm^{-1} ,
		1482 cm^{-1}

25

Exemple 31 : Acide 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-quinoléinyl) oxy) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique ainsi que :

Acide 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-1-quinoléinyl méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

a) l'acide 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-1-quinoléinyl méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

30

On introduit 0,43 g du produit ④ obtenu à l'exemple 30 dans 10 ml d'une solution normale de soude.

On chauffe 1 heure à 60°C, agite environ 1 heure et ajoute 1 ml d'éthanol.

On agite une nuit à environ 40°C. On refroidit à la température ambiante et ajoute lentement de l'acide acétique glacial jusqu'à cristallisation de l'acide.

35

On agite environ 1 heure, essore, lave à l'eau puis à l'éther.

On recristallise dans 80 ml d'éthanol et obtient 0,310 g de produit attendu. F=260°C.

Spectre IR dans NUJOL

40

	>C=O	1672 cm^{-1}
	Système conjugué C=O	1630 cm^{-1}
	C=O	1600 cm^{-1}

45

	aromatique	1535 cm^{-1}
		1520 cm^{-1}

50

b) Acide 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-quinoléinyl) oxy) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

A partir du produit ⑤ obtenu avec l'exemple 30, et en procédant dans les mêmes conditions que ci-dessus en a) à partir du produit ④ de l'exemple 30, on obtient le produit attendu.

55

Préparation de l'exemple 32.

Stade A : 3-butyl 4-hydroxy 2-6 quinoléine dicarboxylate de 2-éthyle 6-méthyle.

5 a) 2-butyl 3-[(4-(méthoxycarbonyl) phényle) amino] 2-butènedioate de diéthyle.

On introduit 27,8 g de 4-aminobenzoate de méthyle et 47 g de 2-butyl 3-oxo butènedioate de diéthyle et ajoute 2 g de silicopore activée.

10 On agite environ 30 heures à 60°C. Après chromatographie (éluant hexane 95/Acétate d'éthyle : 5). On obtient 70 g de produit attendu.

b) 3-butyl 4-hydroxy 2,6-quinoléine dicarboxylate de 2-éthyle 6-méthyle.

Les 70 g de produit obtenu en a) ci-dessus sont mélangés à 70 ml de DOWTHERM.

15 On chauffe à environ 250°C environ 30 minutes, refroidit, empate dans l'éther et essore.

On obtient 45 g de produit attendu. F=160°C.

Spectre IR dans chloroforme

20 =C-NH- : 3422 cm⁻¹, 3380 cm⁻¹
 >C=O : 1742 cm⁻¹, 1715 cm⁻¹, 1631 cm⁻¹
 aromatique 1603 cm⁻¹
 C=C 1577 cm⁻¹
 25 1525 cm⁻¹

Stade B : Acide 3-butyl 4-hydroxy 6-quinoléine carboxylique.

30 a) Acide 3-butyl 1,4-dihydro 4-hydroxy 2-6 quinoléine dicarboxylique.

On introduit 40 g du produit obtenu au stade F ci-dessus dans 150 ml de soude concentrée et ajoute 15 ml d'éthanol.

35 On chauffe environ 4 heures à environ 80°C, ajoute 100 ml d'un mélange de glace et eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, essore, lave à l'eau et sèche. On obtient 24 g de produit attendu. F> 260°C.

b) Acide 3-butyl 4-hydroxy 6-quinoléine carboxylique.

40 On introduit 24 g du produit obtenu en a) ci-dessus dans 350 ml de DOWTHERM, chauffe à environ 250°C pendant 5 heures, refroidit à la température ambiante, empate dans l'éther essore, lave à l'eau et sèche.

On obtient 17,8 g de produit attendu. F 260°C.

Spectre IR dans NUJOL

45 >C=O 1702 cm⁻¹, 1682 cm⁻¹, 1640 cm⁻¹

C=C 1616 cm⁻¹
 aromatique 1597 cm⁻¹, 1568 cm⁻¹, 1640 cm⁻¹

50 Stade C : 3-butyl 6-hydroxyméthyle 4-(1H)-quinoléinone.

On introduit 3 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 800 ml de tétrahydrofurane.

55 On ajoute 1,8 g de tétrahydruure de lithium et d'aluminium et agite environ 5 heures à la température ambiante.

On ajoute environ 5 ml d'une solution THF/eau 80/20, ajoute lentement une solution saturée de sel de tartrat double, filtre, lave le précipité avec du tétrahydrofurane et sèche.

On obtient 2,5 g du produit attendu. F> 260°C.

Spectre IR dans NUJOL

C=O	1638 cm ⁻¹
système conjugué	1620 cm ⁻¹
aromatique	1568 cm ⁻¹
	1550 cm ⁻¹
	1508 cm ⁻¹
	1490 cm ⁻¹

Stade D : 3-butyl-1,4,5,6,7,8 hexahydro-6-méthyl 4(1H) quinolénone ① (ainsi que 3-butyl-1,4,5,6,7,8 hexahydro 6-hydroxyméthyl 4(1H) quinolénone ②).

On introduit 0,5 g du produit obtenu au stade C ci-dessus dans 100 ml de méthanol, ajoute 10 mg d'oxyde de platine et met à hydrogéner sous environ 300 mBar environ 24 heures.

On filtre, lave au méthanol et sèche. Après chromatographie (éluant chlorure de méthylène 95/méthanol 5).

On obtient 0,47 g de produit attendu ①. F₂₆₀°C.

Spectre IR dans NUJOL de 1



système conjugué	1632 cm ⁻¹
C=C	1603 cm ⁻¹
C-N	1500 cm ⁻¹

Exemple 32 :

BO : 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-quinolényl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ainsi que :

AO : 4'-[[(3-butyl-1,1,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-oxo-1-quinolényl) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 30 à partir de 0,45 g du produit ① obtenu au stade D ci-dessus de la préparation de l'exemple 32 dans 20 ml d'acétone anhydre, ajoute 0,55 g de carbonate de potassium et 0,61 g de bromométhyl (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On chauffe environ 3 heures à reflux, verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait la phase aqueuse par 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle, sèche la phase organique et évapore.

Après chromatographie (éluant chlorure de méthylène 95/méthanol : 5), on obtient 0,1 g de produit ③ ainsi que 0,58 g de produit ④.

Spectre IR dans le chloroforme du produit A

-C-OMe	1725 cm ⁻¹
	1434 cm ⁻¹
C=O	1638 cm ⁻¹
C=O	1600 cm ⁻¹
aromatiques	1545 cm ⁻¹ , 1594 cm ⁻¹

Ex mple 33 : Acid 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-quinoléinyl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique ainsi que :

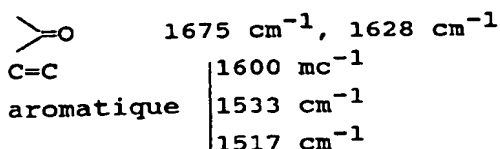
l'acide 4'-[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-oxo-1-quinoléinyl) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique .

a) Acide 4'-[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-oxo-1-quinoléinyl) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On opère comme à l'exemple 31 à partir 0,4 g du produit (A) obtenu à l'exemple 32 dans 10 ml de soude 2N.

On agite une nuit à environ 60°C, refroidit à la température ambiante, acidifie avec de l'acide acétique glacial, décante, empate dans une solution d'acide chlorhydrique 2N, essore, sèche, recristallise dans 50 ml d'un mélange éthanol 49/eau 1 et obtient 0,220 g de produit attendu. F=255°C.

Spectre IR dans NUJOL



b) Acide 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-méthyl-4-quinoléinyl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

A partir du produit (B) obtenu avec l'exemple 32, et en procédant dans les mêmes conditions que ci-dessus en a) à partir du produit (A) de l'exemple 32 on peut obtenir le produit attendu.

A partir du produit (2) également obtenu au stade D de la préparation de l'exemple 32 et en procédant de la même manière que pour obtenir l'exemple 32 à partir du produit (1) obtenu à ce stade D sus-dit, on peut obtenir les produits :

(B₁) : 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxyméthyl-4-quinoléinyl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ainsi que :

(A₁) : 4'-[[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxyméthyl-4-oxo-1-quinoléinyl) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

A partir des produits (A₁) et (B₁) définis ci-dessus, et en procédant de la même manière que pour obtenir l'exemple 33.

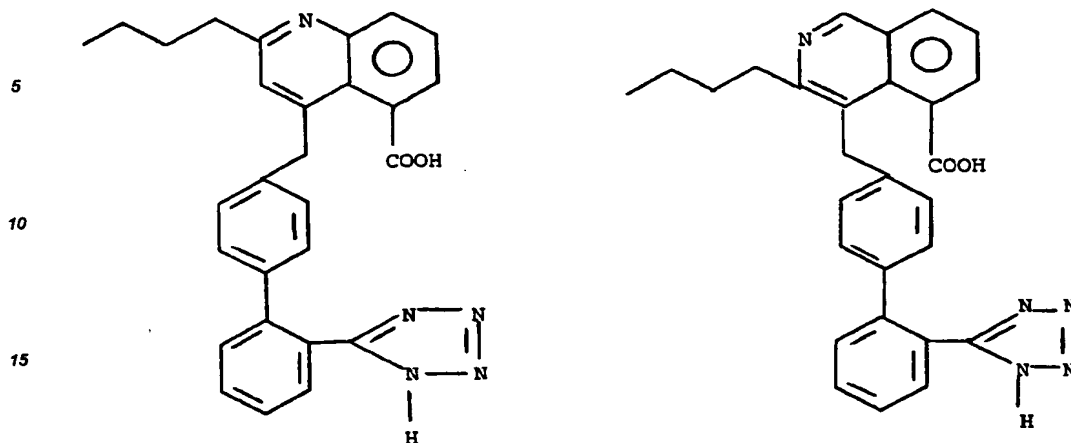
On peut obtenir respectivement à partir de (A₁) l'acide 4'-[(3-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxyméthyl-4-oxo-1-quinoléinyl) méthyl]-(1,1'-biphényl)-2-carboxylique et à partir de (B₁) l'acide 4'-[(4-butyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxyméthyl-4-quinoléinyl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Exemple 34 : carboxylate de méthyle de l'acide carboxylique de l'exemple 35.

Exemple 35 : Acide 4'-[[(2-(2-méthylpropyl)-8-(trifluorométhyl)-4-quinoléinyl) oxy) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Caractérisé par son point de fusion de 164°C le produit de l'exemple 34 a été préparé ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour les exemples précédents à partir de son sel de carboxylate de méthyle (position 2' du radical biphényl) qui constitue l'exemple 34 lui-même préparé ainsi qu'il est indiqué ci-dessus pour les exemples précédents.

Les produits ci-dessous peuvent également être obtenus dans des conditions décrites ci-dessus et représente les exemples 36 et 37 :

**EXEMPLE 38 : composition pharmaceutique**

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 4 10 mg
 - Excipient pour un comprimé terminé à 100 mg
- (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium)

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES**1) Test sur le récepteur de l'angiotensine II**

On utilise une préparation membranaire fraîche obtenue à partir de foie de rat. Le tissu est broyé au polytron dans un tampon Tris 50 mM pH 7,4 le broyage est suivi de 3 centrifugations à 30 000 g 15 minutes avec reprises intermédiaires des culots dans le tampon Tris pH 7,4.

Les derniers culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation pH 7,4 (Tris 20 mM, NaCl 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, MgCl₂ 10 mM fluorure de phénylméthyl sulfonyle 0,3 mM, bacitracine 0,1 mM, (sérum albumine bovine 0,2 %).

On répartit des fractions aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ¹²⁵I angiotensine II (25 000 DPM/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à 3 x 10⁻⁸M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition du produit de l'exemple 94 du brevet européen 0253310 à 10⁻⁸M (en triple). On incube à 25°C pendant 150 minutes, remet au bain-marie à 0°C, 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris pH 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀), c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié. Résultat :

Produit de l'exemple	CI ₅₀ en nanomoles
4	540

2 - Mise en évidence de l'activité antagoniste de l'angiotensine II sur la veine porte isolée

La veine porte est prélevée, sur des rats mâles Wistar (350 g environ) (IFFA Crédo France) après dislocation cervicale. Elle est mise rapidement dans une solution physiologique (voir ci-dessous) à température ambiante. Un anneau de 1 mm environ est monté dans un bain à organe isolé contenant 20 ml de la solution physiologique suivante (composition en mM : NaCl 118,3 - KCl 4,7 - MgSO₄ 1,2 - KH₂PO₄ 1,2 - NaHCO₃ 25 - glucose 11,1 - CaCl₂ 2,5) le milieu est maintenu à 37°C et oxygéné par un mélange O₂ 95 %, CO₂ 5 %. La tension initiale imposée est de 1 g, les anneaux sont laissés au repos pendant 60 à 90 minutes. Afin d'éviter les contractions spontanées, du vérapamil est ajouté au bain d'incubation (1.10⁻⁶M).

A la fin de la période de repos l'angiotensine II (hypertensine Ciba) 3.10⁻⁸M est ajoutée dans le bain d'incubation et laissée au contact de la préparation pendant 1 minute. Cette opération est répétée chaque 30 minutes, le tissu étant lavé 3 ou 4 fois entre deux stimulations à l'angiotensine. Le composé à étudier est introduit dans le bain 15 minutes avant une nouvelle stimulation par l'angiotensine. Des concentrations croissantes de la molécule étant appliquées, une CI₅₀ (concentration qui produit une inhibition de 50 % de la réponse à l'angiotensine) peut être calculée, celle-ci est exprimée en nanomoles.

Résultats :

Produit de l'exemple	CI ₅₀ en nanomoles
4	131

3 - Etude de l'activité sur récepteur de l'endothéline

On effectue une préparation membranaire à partir de cortex postérieur plus cervelet de rat. Le tissu est broyé au POLYTRON dans un tampon Tris 50 % pH = 7,4. Après 30 minutes à 25 °C (B.M.) l'homogénat est centrifugé à 30000 g pendant 15 minutes (2 centrifugations avec reprise intermédiaire dans le tampon Tris pH. 7,4).

Les culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 25 mM, pepstatine A 5 microg/ml, aprotinine 3 microg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3mM, EGTA 1mM pH 7,4). On répartit des aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la 1251 Endothéline (environ 50000 dpm/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à 3*10⁻⁸ M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition d'endothéline à 10⁻⁶ M (en triple). On incube à 25 °C pendant 60 minutes, remet au bain-marie à 0 °C, pendant 5 minutes, filtre sous pression réduite, rince au tampon Tris 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀), c'est-à-dire en concentration de produit étudié exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultat :

La CI50 trouvée pour le produit de l'exemple 35 est de 14.000 nanomoles.

4 - Recherche d'une activité antagoniste de l'effet vasoconstricteur de l'endothéline chez le rat déméduillé

La vasoconstriction provoquée par des injections (IV) en doses cumulées d'endothéline (1 - 3 - 10 - 30 ug/kg) est mesurée par l'augmentation de pression artérielle moyenne chez un groupe de rats témoins (Sprague Dawley), anesthésiés puis déméduillés.

Les produits à tester sont injectés 10 minutes avant la gamme de concentrations d'endothéline. La diminution de réponse à l'endothéline indique un effet antagoniste.

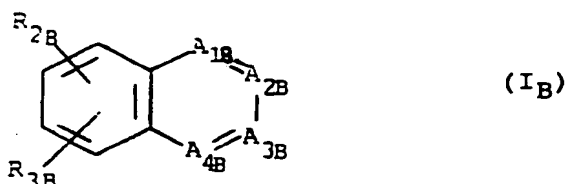
Le produit de l'exemple 35 montre un effet antagoniste à partir de 1 mg/kg (IV).

Revendications

1.- produits de formule (I_B) :

20

25

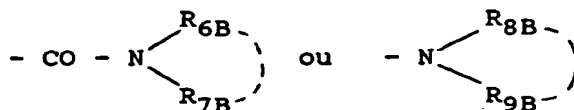


dans laquelle:

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent:

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- d) un radical

45



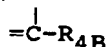
50

dans lesquels :

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B}, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical mono-

- 5 cyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ dans lequel m_1 représente un entier de 0 à 4 et m_2 représente un entier de 0 à 2 de préférence 2 et
- 10 soit $-X-R_{14}$ représente $-NH_2$,
 soit X représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R_{14} représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R_{8B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 15 ou bien R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 20 e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus,
 A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical



- 25 tel que :
- soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente:
- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, nitro, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- 30 b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- 35 soit R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ tel que :
- R_5 représente:
- 40 a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4,
- 45 Y_B représente le radical $-Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :
- Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} ,
- 50 B représente :
- soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,
 soit l'un des radicaux divalents suivants: $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,
- Y_{2B} représente :
- 55 soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,
 soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} , étant entendu que :

1) les produits de formule (I_B) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1B}, A_{2B}, A_{3B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical -R₅-Y_B tel que défini ci-dessus sachant que si l'un de A_{1B}, A_{2B}, A_{3B}, A_{4B} représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A_{1B}, A_{2B}, A_{3B}, A_{4B} représente -R₅-Y_B dans lequel Y_B représente le radical Y_{1B}-B-Y_{2B} dans lequel Y_{2B} est choisi parmi les valeurs définies pour Y_{1B} ;

2) les produits de formule (I_B) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

ou bien l'un de R_{2B} et R_{3B} représente le radical méthyle ou méthoxy, A_{1B} représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_{2B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et A_{3B} représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

ou bien R_{2B} et R_{4B} représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_{1B}, A_{2B}, A_{3B} et A_{4B} sont tels que:

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
- l'un représente un atome d'azote,
- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,

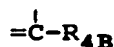
ou bien A_{1B} représente un radical méthine, A_{2B} représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_{3B} représente un atome d'azote, R_{2B} et R_{3B} en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_{4B} représente le radical méthine substitué par un radical -(CH₂)_n-Ar dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,

ou bien A_{1B} représente un atome d'azote, A_{2B} représente le radical



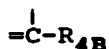
dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle.

A_{3B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle.

A_{4B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente le radical -R₅-Y_B dans lequel R₅ représente le radical -O(CH₂)_n dans lequel n représente 1, Y_B représente le radical Y_{1B}-B-Y_{2B} dans lequel :

soit Y_{1B} représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_{2B} représente un radical phényle portant d'une part un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, un radical CONHSO₂Rd dans lequel Rd représente un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitué et portant d'autre part éventuellement un autre substituant choisi parmi les radicaux alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

soit B représente une simple liaison, Y_{2B} représente un atome d'hydrogène et Y_{1B} a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_{2B}.

R_{2B} et R_{3B} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone.

3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;

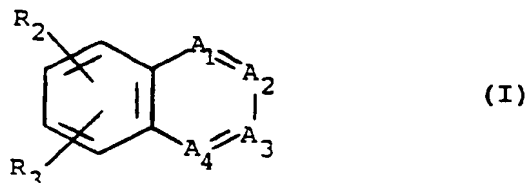
– Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinolényl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényle) 2-carboxylique ;

– Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinolényl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényle)-2-carboxylique ;

appartiennent à la présente invention,

- 5 lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B).

2.- produits de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I) :



20 dans laquelle :

R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- 25 b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons
- 30 ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- d) un radical



dans lesquels :

ou bien R₆ et R₇ ou R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- 45 – un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le
- 50 radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

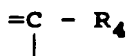
55 ou bien R₆ et R₇ ou R₈ et R₉ forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les ato-

mes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyl, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical

10



tel que:

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que :

- R_5 représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y représente le radical - Y₁ - B - Y₂ dans lequel:

Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂,

soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y₂ représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y₂ étant identique ou différent de Y₁, les valeurs définies pour Y₁, étant entendu que :

1) les produits de formule (I) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_5 - Y dans lequel Y représente le radical Y₁ - B - Y₂ dans lequel Y₂ est choisi parmi les valeurs définies pour Y₁, sachant que si l'un de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente - R_5 -Y ;

2) les produits de formule (I) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

ou bien l'un de R_2 et R_3 représente le radical méthyle ou méthoxy, A_1 représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_2 et A_4 représentent un atome d'azote et A_3 représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

ou bien R_2 et R_3 représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que:

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,

- l'un représente un atome d'azote,

- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine ,

ou bien A_1 représente un radical méthine, A_2 représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyl, A_3 représente un atome d'azote, R_2 et R_3 en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_4 représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique.

ou bien A_1 représente un atome d'azote, A_2 représente le radical



dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle.

A_3 représente le radical



dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, phényle ou phénylalkyle.

A_4 représente le radical



dans lequel R_4 représente le radical $-R_5 - Y$ dans lequel R_5 représente le radical $-O(CH_2)_n$ dans lequel n représente 1, Y représente le radical $Y_1 - B - Y_2$ dans lequel :

soit Y_1 représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_2 représente un radical phényle portant un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, les radicaux alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

soit B représente une simple liaison, Y_2 représente un atome d'hydrogène et Y_1 a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_2 .

R_2 et R_3 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acylamino renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3.- produits de formules (I_B) et (I) telles que définies aux revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

- a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_1 , R_2 et R_3 ,
- b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_1 , R_2 et R_3 ,
- c) les radicaux alkyle, alkényle et aryle que peut représenter R_{14} sont choisis dans le groupe formé par :
 - les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyl, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyl renfermant au

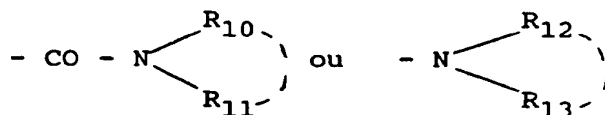
plus 6 atomes de carbone ,

– les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyl et les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone ,

– les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

– les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

– les radicaux



dans lesquels :

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent :

– un atome d'hydrogène,

– un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

– un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,

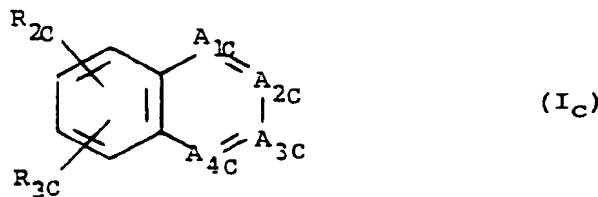
– un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formules (I_a) et (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formules (I_a) et (I).

4.- Produits de formule (I_b) telle que définie aux revendications 1 et 3 et répondant à la formule (I_c) :



dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- 5 - le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de
- 10 carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux
- 15 alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pyrrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les
- 20 radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4c} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
- 35 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4c} représente le radical



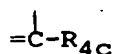
dans lequel:

- R_{5a} représente un radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$ ou $-SCH_2-$
- et $-Yc$ représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphé-
- 45 nyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical $-(CH_2)_p-SO_2-X_c-R_{14c}$ dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les radicaux $NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazole, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle ; amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis
- 50 parmi les radicaux $-(CH_2)_p-SO_2-Z_c-R_{14c}$ tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié
- 55 et tétrazolyle ;

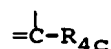
étant entendu que :

- 1) les produits de formule (Ic) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthin substitué par le radical $-R_{5a} - Yc$, à l'except

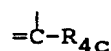
tion des produits dans lesquels :
 A_{1c} représente un atome d'azote,
 A_{2c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,
 A_{3c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,
 A_{4c} représente le radical



dans lequel R_{4c} représente le radical $-R_{6a}-Y_c$ dans lequel R_{6a} représente le radical $-O-CH_2-$, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyloxy, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

R_{2c} et R_{3c} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyloxy ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

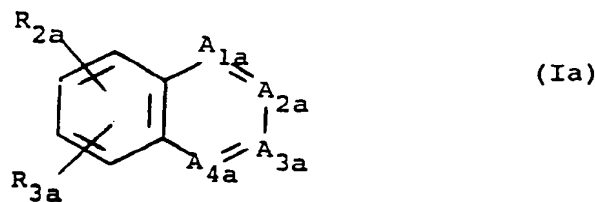
3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic).

5.- produits de formules (I_B), (I) et (I_c) telles que définies aux revendications 1 à 4 et répondant à la formule (Ia):



dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,

- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyl, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
 - les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a}, identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical - C - R_{5a} - Y_a dans lequel :

- R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-
- et - Y_a représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole, étant entendu que :

- 1) les produits de formule (Ia) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_{5a} - Y_a, à l'exception des produits dans lesquels :
- A_{1a} représente un atome d'azote,
- A_{2a} représente le radical



dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle, A_{3a} représente le radical



dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle, A_{4a} représente le radical



dans lequel R_{4a} représente le radical -R_{5a}-Y_c dans lequel R_{5a} représente le radical -O-CH₂-, Y représente

l radical phényl éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

5 R_{2a} et R_{3a} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyl ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyl ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

10 3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 15 - Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique ;
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

6.- produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3 dans laquelle :

25 R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone, A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représente le radical



30 tel que R_4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical - C - R_5 - Y dans lequel R_5 représente le radical -CH₂-, -NH-, -O- et -OCH₂- et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazolyle, à l'exception des produits dans lesquels :

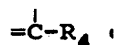
35 A_1 représente un atome d'azote,

A_2 représente le radical



40 dans lequel R_4 représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

A_3 représente le radical



45 dans lequel R_4 représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

A_4 représente le radical



50 dans lequel R_4 représente le radical - R_5 -Y dans lequel R_5 représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié et cyano,

R_2 et R_3 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ou le radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone étant entendu que les 5 composés suivants :

- 55 - Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque ;
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle ;
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-

biphényl) 2-carboxylique ;

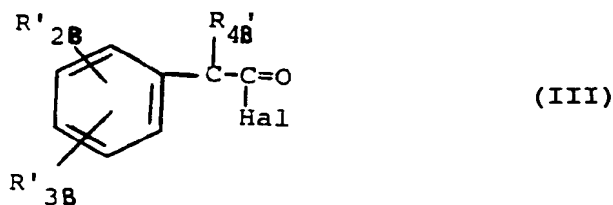
– Acide 4'-[[(3-butyl 4-quinoléinyl) xy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique , appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

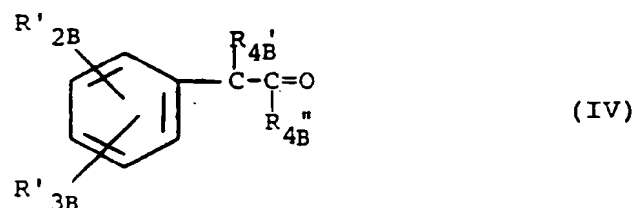
7.- L'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

8.- procédé de préparation de produits de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet le composé de formule (III):



dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_{2B}, R_{3B} et R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de substitution pour obtenir le produit de formule (IV) :

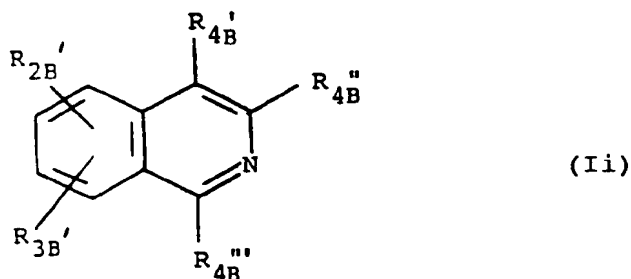


dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus et R_{4B}'', identique ou différent de R_{4B}' , a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, que l'on fait réagir :

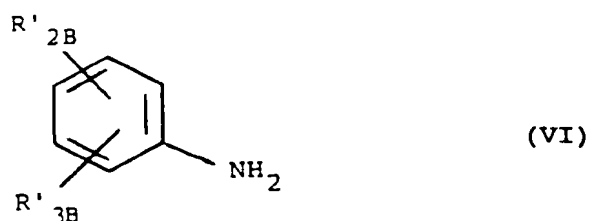
avec un composé de formule (V) :



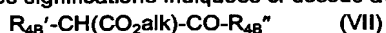
dans laquelle R_{4B}'', identique ou différent de R_{4B}' ou R_{4B}'', a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir après cyclisation un produit de formule (II) :



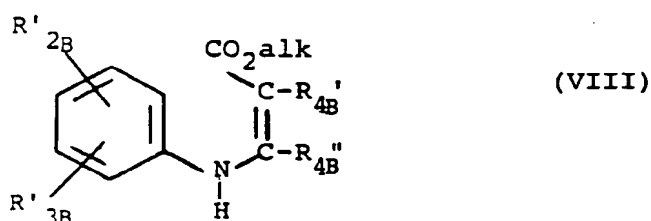
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' , R_{4B}'' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus,
b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI):



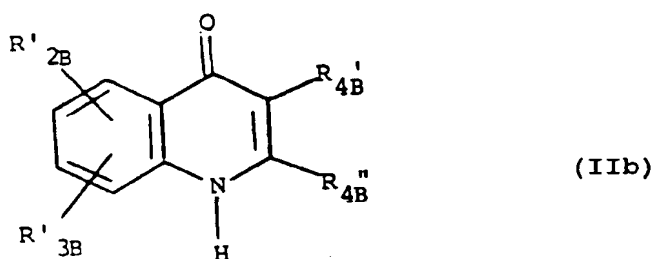
15 dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (VII):



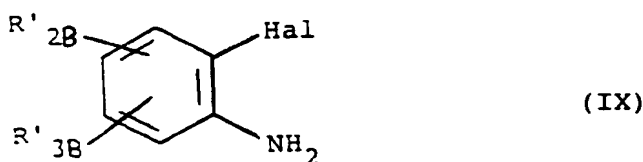
dans laquelle R_{4B}' et R_{4B}'' , identiques ou différents, ont les significations indiquées ci-dessus et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (VIII):



30 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}'' , R_{4B}''' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb):



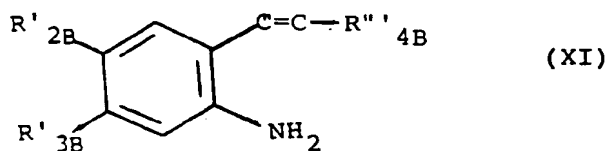
45 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus,
c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX):



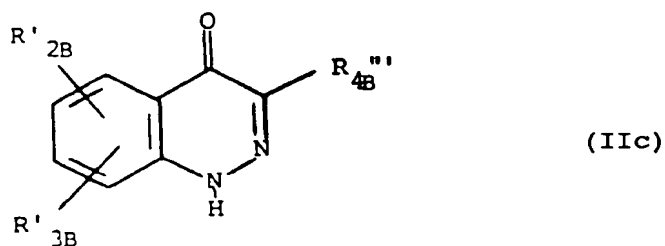
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X) :



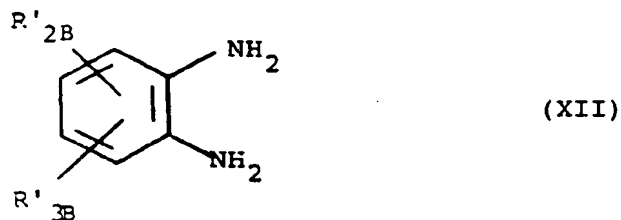
dans laquelle R_{4B}''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI) :



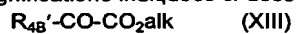
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium, pour obtenir un produit de formule (IIc) :



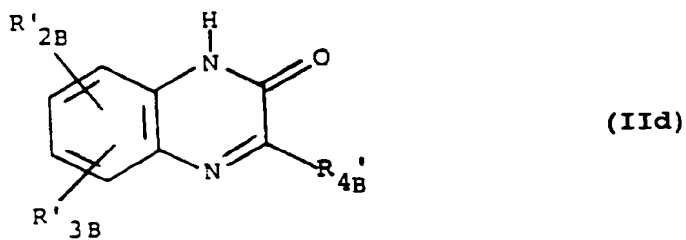
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII) :



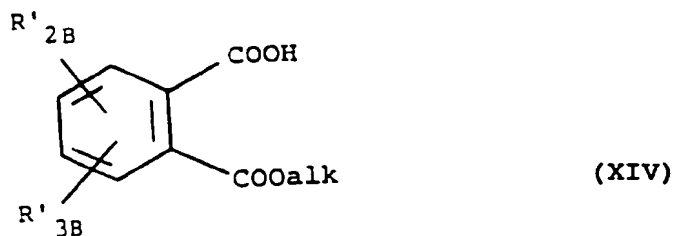
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII) :



dans laquelle R_{4B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IIId) :

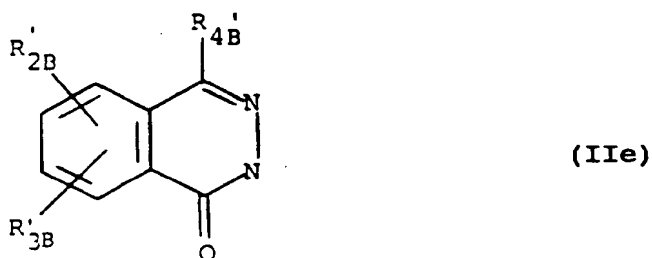


dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus,
) soit l'on soumet un produit de formule (XIV) :



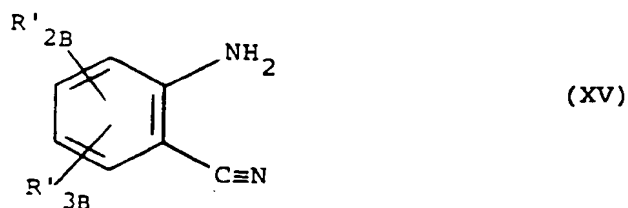
15

dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule $R_{4B}'-H$, R_{4B}' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de formule (IIe) :



35

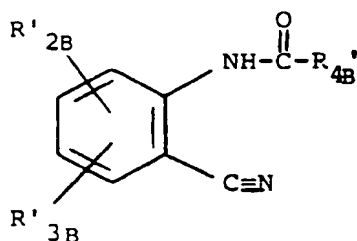
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus,
 f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV) :



dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI) :

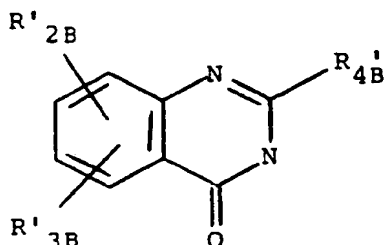


dans laquelle R_{4B}' a la signification indiquée ci-dessus pour donner le produit de formule (XVII) :



(XVII)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des produits de formule (II f) :



(II f)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (I) qui peuvent représenter des produits de formule (I_B) et produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (II f) telles que définies ci-dessus qui peuvent représenter des produits de formule (I_B) dans laquelle l'un au moins de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représente un radical méthine portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle ou oxo en radical méthine suivie d'une aromatisation,
- sur les produits de formule (I) dans lesquels l'un de R'_{4B} , $R'_{4B''}$ ou $R'_{4B'''}$ représente un radical hydroxyle ou sur les produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (II f) que l'on soumet soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydroxyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit de formule $R_{p4}-M-Hal$ dans lequel R_{p4} a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène,
- soit à l'action d'un produit de formule $R_{p4}-Hal$ dans lequel Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,
- une réaction de transformation d'une fonction oxo ($=O$) en fonction thioxo ($=S$),
- une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
- une réaction d'estérification d'une fonction acide,
- une réaction de saponification d'une fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
- une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I_B) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

9.- A titre de médicaments, les produits tels que définis par les formules (I_B) et (I) aux revendications 1 à 3, lesdits produits de formules (I_B) et (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_B) et (I).

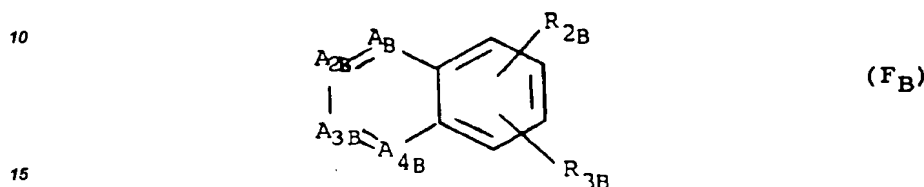
10.- A titre de médicaments, les produits de formule (I_C) et (I_A) tels que définis aux revendications 4 à 5,

ainsi qu' les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_a) et (I_b).

11.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 et 10.

12.- A titre de produits industriels nouveaux les composés de formule (VIII), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf).

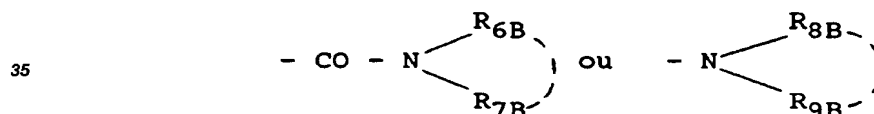
13.- Utilisation des produits de formule (F_B) :



dans laquelle :

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent :

- 20
- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
 - b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
 - 25 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant
 - 30 éventuellement substitués,
 - d) un radical



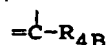
dans lesquels :

40 ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B}, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 45 – un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 50 – un radical -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₄ dans lequel m₁ représente un entier de 0 à 4, et m₂ représente un entier de 0 à 2, et
- 55 soit -X-R₁₄ représente -NH₂,
- soit X représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R₁₄ représente un radical alkyl, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R_{6B} et R_{7B} ou

R_{8B} et R_{9B} forment respectivement un ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus, ou bien R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone, A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ tel que :

$-R_5$ représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4,

Y_B représente le radical $-Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,

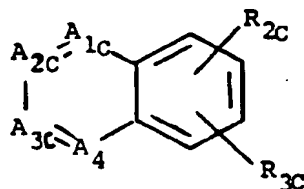
Y_{2B} représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} , lesdits produits de formule (F_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (F_B) pour la préparation de médicaments destinés, soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie, soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou gynécologiques.

14.- Utilisation telle que définie à la revendication 13, caractérisée en ce que les produits de formule (F_B) sont utilisés dans la préparation de médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

15.- Utilisation telle que définie à la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que les produits de formule (F_B) répondent à la formule (F_c) :



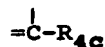
(Fc)

10 dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- 15 - le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par
- 20 un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyl et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 25 - les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les
- 30 radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



35

tel que :

soit R_{4a} représente le radical R_1 tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- 40 - le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au
- 45 plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical - C - R_{5a} - Yc dans lequel :

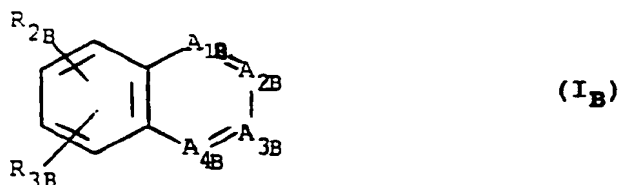
- R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-
- et - Yc représente un radical phényle ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical -(CH₂)_p-SO₂-X_c- R_{14c}
- 50 dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical méthyle, éthyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de
- 55 carbone et trifluorométhyle,

lesdits produits de formule (Fc) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques d sdits produits de formul (Fc).

16.- Utilisation telle que définie aux revendications 14 et 15, caractérisé en ce que les produits de formule (F_B) répondent à la formule (I) telle que défini à la revendication 6.

Révendications pour l'Etat contraignant suivant: ES

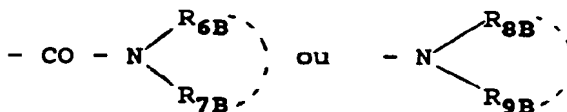
1.- procédé pour préparer des produits de formule (I_B) :



dans laquelle:

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent:

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- d) un radical



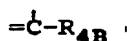
dans lesquels :

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B}, identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- un radical -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₄ dans lequel m₁ représente un entier de 0 à 4 et m₂ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2 et
 soit -X-R₁₄ représente -NH₂,
 soit X représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R₁₄ représente un

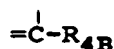
- radical alkyl, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués, ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus,
- A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical $=C-R_{4B}$ tel que : soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :
- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, nitro, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- soit R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ tel que :
- R_5 représente :
- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y_B représente le radical $-Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :
- Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} .
- B représente :
- soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,
- soit l'un des radicaux divalents suivants: $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,
- Y_{2B} représente :
- soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,
- soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} ,
- étant entendu que :
- 1) les produits de formule (I_B) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_5 - Y_B$ tel que défini ci-dessus sachant que si l'un de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente $-R_5 - Y_B$ dans lequel Y_B représente le radical $Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel Y_{2B} est choisi parmi les valeurs définies pour Y_{1B} ;
- 2) les produits de formule (I_B) ne peuvent pas représenter les produits suivants :
- ou bien l'un de R_{2B} et R_{3B} représente le radical méthyle ou méthoxy, A_{1B} représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_{2B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et A_{3B} représente le radical méthine substitué par le radical phényle,
- ou bien R_{2B} et R_{3B} représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} sont tels que :
- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
- l'un représente un atome d'azote,

– et le dernier r présent un atome d'azot ou un radical méthine,
ou bien A_{1B} représente un radical méthin , A_{2B} représente le radical méthin substitué par le radical méthyle
lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_{3B} représente un atome d'azot , R_{2B} et R_{3B}
en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_{4B}
représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n r présente un nti r d 0 à
2 et Ar représente un radical aromatique,
ou bien A_{1B} représente un atome d'azote, A_{2B} représente le radical



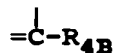
dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou
plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de car-
bone ou phényl, cycloalkyle ou un radical phényle.

A_{3B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié
ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle.

A_{4B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente le radical $-R_B - Y_B$ dans lequel R_B représente le radical $-O(CH_2)_n$ dans lequel n
représente 1, Y_B représente le radical $Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :

soit Y_{1B} représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène,
trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_{2B} représente un radical phényle por-
tant d'une part un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy
éventuellement estérifié, un radical $CONHSO_2R_d$ dans lequel R_d représente un radical alkyle, cycloalkyle
ou phényle éventuellement substitué et d'autre part portant éventuellement un autre substituant choisi
parmi les radicaux alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,
soit B représente une simple liaison, Y_{2B} représente un atome d'hydrogène et Y_{1B} a les valeurs indiquées
ci-dessus pour Y_{2B} .

R_{2B} et R_{3B} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ;
trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué
par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alkoxy ren-
fermant au plus 4 atomes de carbone ; alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement
substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyle
éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7
atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant
au plus 4 atomes de carbone.

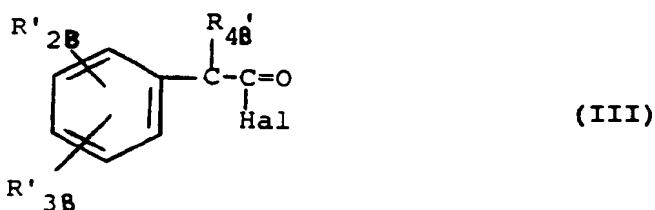
3) Les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.
- Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

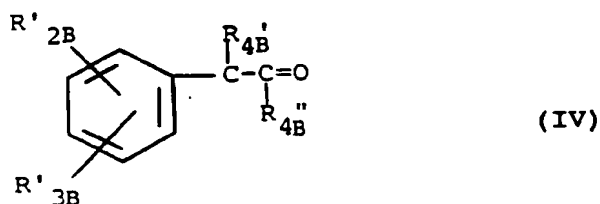
appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
minérales et organiques desdits produits de formule (I_B), caractérisé en ce que :

a) soit l'on soumet le composé de formule (III):



15 dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_{2B} , R_{3B} et R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de substitution pour obtenir le produit de formule (IV) :

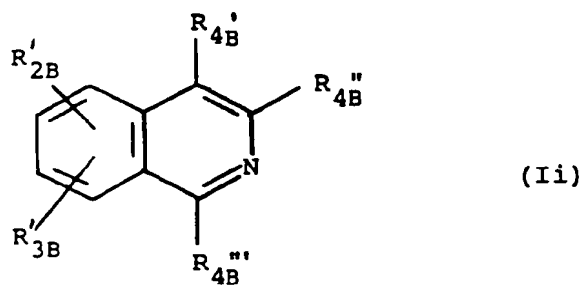


25 dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus et R_{4B}'' , identique ou différent de R_{4B}' , a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, que l'on fait réagir :

30 avec un composé de formule (V) :

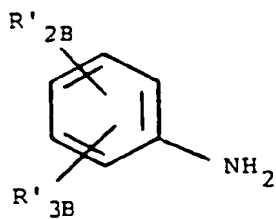


35 dans laquelle R_{4B}''' , identique ou différent de R_{4B}' ou R_{4B}'' , a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir après cyclisation un produit de formule (II) :



50 dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} , R'_{4B} , R_{4B}'' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI) :

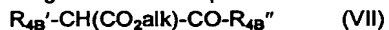
5



(VI)

10

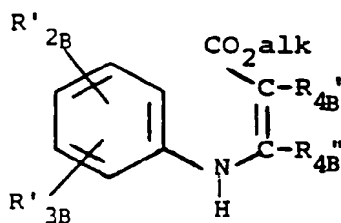
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (VII) :



15

dans laquelle R_{4B}' et R_{4B}'' , identiques ou différents, ont les significations indiquées ci-dessus et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (VIII) :

20



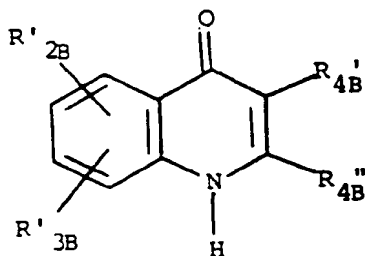
(VIII)

25

30

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' , R_{4B}'' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb) :

35



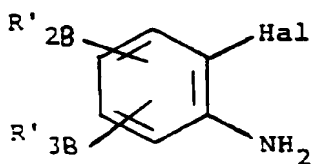
(IIb)

40

45

dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus, c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX) :

50



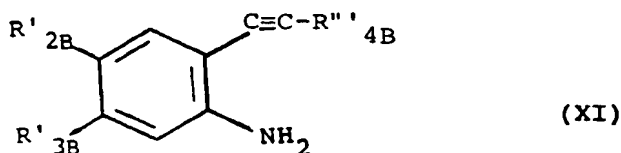
(IX)

55

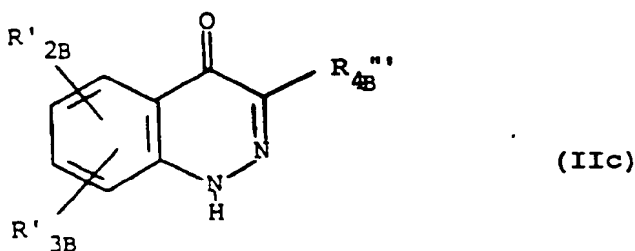
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X) :



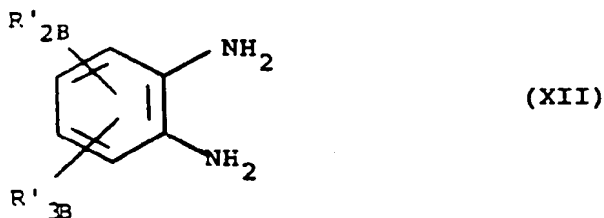
dans laquelle R_{4B}''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI) :



dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium, pour obtenir un produit de formule (IIc) :



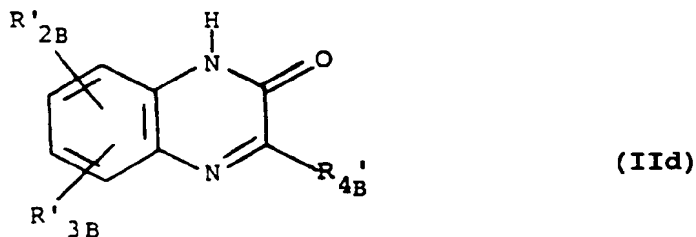
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII) :



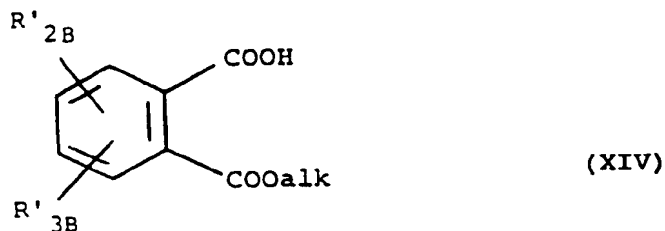
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII) :



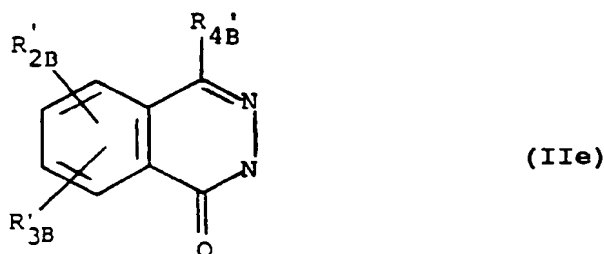
dans laquelle R_{4B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IId) :



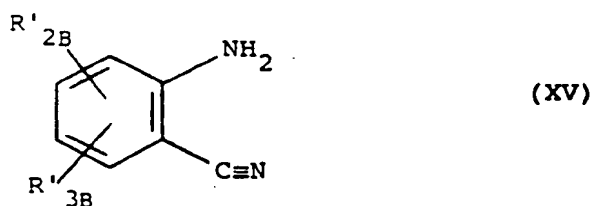
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus,) soit l'on soumet un produit de formule (XIV) :



10 dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule $R_{4B}'-H$, R_{4B}' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de formule (IIe) :



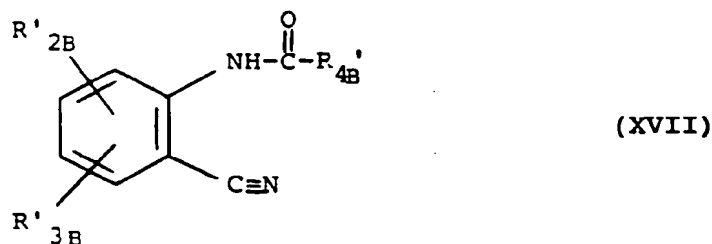
30 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus, f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV) :



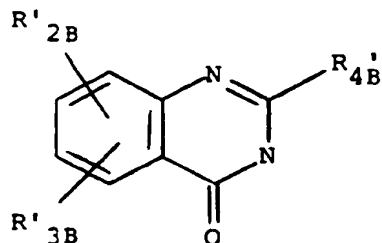
40 dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI) :



45 dans laquelle R_{4B}' a la signification indiquée ci-dessus pour donner le produit de formule (XVII) :



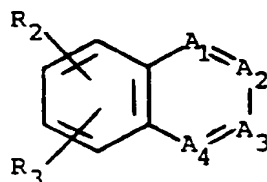
55 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des produits de formule (IIf) :



(IIIf)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (II) qui peuvent représenter des produits de formule (Ib) et produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) telles que définies ci-dessus qui peuvent représenter des produits de formule (Ib) dans laquelle l'un au moins de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représente un radical méthine portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle ou oxo en radical méthine suivie d'une aromatisation,
 - sur les produits de formule (II) dans lesquels l'un de R'_{4B} , $R'_{4B''}$ ou $R'_{4B'''}$ représente un radical hydroxyle ou sur les produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) que l'on soumet soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydroxyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit de formule R_{p4} -M-Hal dans lequel R_{p4} a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène,
 - soit à l'action d'un produit de formule R_{p4} - Hal dans lequel Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,
 - une réaction de transformation d'une fonction oxo (= O) en fonction thioxo (= S),
 - une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 - une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 - une réaction d'estérification d'une fonction acide,
 - une réaction de saponification d'une fonction ester en fonction acide,
 - une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
 - une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
 - une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
 - une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (Ib) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 2.- procédé selon la revendication 1 pour préparer des produits de formule (Ib) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentant :

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

d) un radical



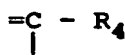
dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_6 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone, A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical



tel que:

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, benzoyl, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical $-R_5 - Y$ tel que :

- R_5 représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
 b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y représente le radical -Y₁ - B - Y₂ dans lequel:

Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R₂ ou R₃,

B représente :

soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂,

soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y₂ représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y₂ étant identique ou différent de Y₁, les valeurs définies pour Y₁, étant entendu que :

1) les produits de formule (I) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A₁, A₂, A₃ et A₄ représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical -R₅ - Y dans lequel Y représente le radical Y₁ - B - Y₂ dans lequel Y₂ est choisi parmi les valeurs définies pour Y₁, sachant que si l'un de A₁, A₂, A₃, A₄ représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A₁, A₂, A₃, A₄ représente -R₅-Y ;

2) les produits de formule (I) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

ou bien l'un de R₂ et R₃ représente le radical méthyle ou méthoxy, A₁ représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A₂ et A₄ représentent un atome d'azote et A₃ représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

ou bien R₂ et R₃ représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A₁, A₂, A₃ et A₄ sont tels que:

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
- l'un représente un atome d'azote,
- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,

ou bien A₁ représente un radical méthine, A₂ représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A₃ représente un atome d'azote, R₂ et R₃ en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A₄ représente le radical méthine substitué par un radical - (CH₂)_n - Ar dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,

ou bien A₁ représente un atome d'azote, A₂ représente le radical



dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle.

A₃ représente le radical



dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, phényle ou phénylalkyle.

A₄ représente le radical



dans lequel R₄ représente le radical -R₅-Y dans lequel R₅ représente le radical -O(CH₂)_n dans lequel n représente 1, Y représente le radical Y₁-B-Y₂ dans lequel :

soit Y₁ représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyl, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y₂ représente un radical phényle portant

un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, les radicaux alkyl, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro, soit B r présente une simple liaison, Y₂ représente un atome d'hydrogène et Y₁ a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y₂.

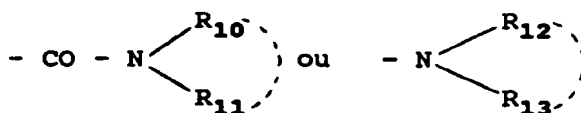
R₂ et R₃ sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acylamino renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.
- Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_b), (II_c), (II_d), (II_e), (II_f) dans laquelle les substituants R'_{2B}, R'_{3B}, R'_{4B}, R''_{4B}, R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R₂, R₃ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

3.- procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

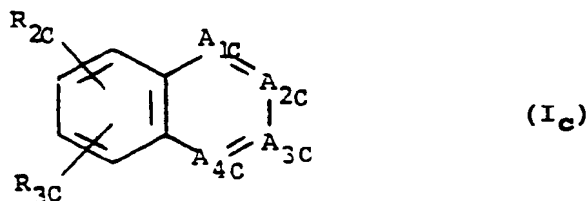
- a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R₄, R₂ et R₃,
- b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R₄, R₂ et R₃,
- c) les radicaux alkyle, alkényle et aryle que peut représenter R₁₄ sont choisis dans le groupe formé par :
 - les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyl, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
 - les radicaux



dans lesquels : ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyl ou alkényl renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone.

4.- procédé selon la revendication 1 ou 3 pour préparer des produits de formule (I_b) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I_c) :

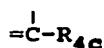


dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyl, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphtyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyl et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyl, pyrrolyl, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit $\text{R}_{4\text{c}}$ représente le radical $\text{R}_{1\text{a}}$ tel qu $\text{R}_{1\text{a}}$ r présent :

- 5 – l'atom d'hydrogèn , le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 – le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
 10 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone tétrazole et isoxazole,
 soit $\text{R}_{4\text{c}}$ représente le radical



dans lequel:

- $\text{R}_{5\text{a}}$ représente un radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ ou $-\text{SCH}_2-$
 et -Yc représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphé-
 20 nyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical $-(\text{CH}_2)_p-\text{SO}_2-\text{Xc}-\text{R}_{14\text{c}}$ dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, Xc représente les radicaux $\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ ou une simple liaison et $\text{R}_{14\text{c}}$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinylo, allylo, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, nitropyridyle,
 25 pyrimidyle, tétrazolyle, diazolylo, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolylo, alkylthiazolylo, tétrahydrofuranylo, méthyltétrahydrofuranylo ; amino ou carbamoylo éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les radicaux $-(\text{CH}_2)_p-\text{SO}_2-\text{Zc}-\text{R}_{14\text{c}}$ tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle
 30 et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle ;
 étant entendu que :

- 1) les produits de formule (Ic) sont tels que l'un au moins et deux au plus de $\text{A}_{1\text{c}}$ $\text{A}_{2\text{c}}$, $\text{A}_{3\text{c}}$ et $\text{A}_{4\text{c}}$ représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - $\text{R}_{5\text{a}}$ - Yc, à l'excepti-
 35 on des produits dans lesquels :
 $\text{A}_{1\text{c}}$ représente un atome d'azote,
 $\text{A}_{2\text{c}}$ représente le radical



dans lequel $\text{R}_{4\text{c}}$ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,
 $\text{A}_{3\text{c}}$ représente le radical



dans lequel $\text{R}_{4\text{c}}$ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,
 $\text{A}_{4\text{c}}$ représente le radical



- 55 dans lequel $\text{R}_{4\text{c}}$ représente le radical $-\text{R}_{5\text{a}}-\text{Yc}$ dans lequel $\text{R}_{5\text{a}}$ représente le radical $-\text{O}-\text{CH}_2-$, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyl , cyano et nitro,

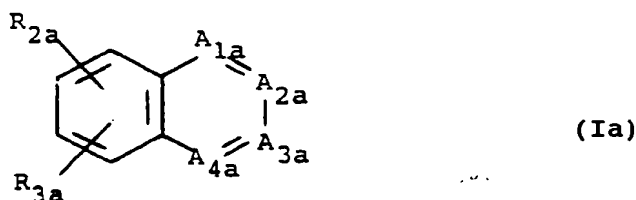
R_{2c} et R_{3c} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyle ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone,

2) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque,
- 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- 4'-[[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique,
- Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ic) caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_a), (II_b), (II_c), (II_d), (II_e), (II_f) dans laquelle les substituants R'_{2B} , R'_{3B} , R'_{4B} , R''_{4B} , R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R_{2c} , R_{3c} et R_{4c} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (Ic) attendu.

5.- procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour préparer des produits de formule (I_B), (I) et (I_c) telles que définies aux revendications 1 à 4 et répondant à la formule (Ia):



dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical $=C-R_{4a}$ tel que :

soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle

renfermant au plus 4 atomes de carbone,

– le radical alkyl, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical -C- R_{5a} -Y_a dans lequel :

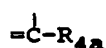
– R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-

et -Y_a représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole, étant entendu que :

1) les produits de formule (Ia) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_{5a} -Y_a, à l'exception des produits dans lesquels :

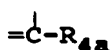
A_{1a} représente un atome d'azote,

A_{2a} représente le radical



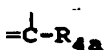
dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,

A_{3a} représente le radical



dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,

A_{4a} représente le radical



dans lequel R_{4a} représente le radical - R_{5a} -Y_c dans lequel R_{5a} représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

R_{2a} et R_{3a} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; carbamoyl ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone,

2) les 5 composés suivants :

– Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyle) oxy] méthyle] benzoïque,

– 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyle) oxy] méthyle] (1,1'-biphényle)-2-carboxylate de méthyle,

– 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyle) oxy] méthyle] (1,1'-biphényle)-2-carboxylate de méthyle,

– Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyle) oxy] méthyle] (1,1'-biphényle) 2-carboxylique,

– Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyle) oxy] méthyle] (1,1'-biphényle)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_b), (II_c), (II_d) (II_e) (II_f) dans laquelle les substituants R'_{2B} , R'_{3B} , R'_{4B} , R''_{4B} , R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R_{2a} , R_{3a} et R_{4a} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et

soumis si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I_a) attendu.

6.- procédé selon l'un quelconque des revendications 1 à 3 pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle :

- 5 R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone, A₁, A₂ et A₃ sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représentent le radical



- 10 tel que R₄ est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- et A₄ représente le radical -C-R₅-Y dans lequel R₅ représente le radical -CH₂-, -NH-, -O- et -OCH₂- et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazolylo, à l'exception des produits dans lesquels :

A₁ représente un atome d'azote,

A₂ représente le radical

20



dans lequel R₄ représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

- 25 A₃ représente le radical



dans lequel R₄ représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,

- 30 A₄ représente le radical



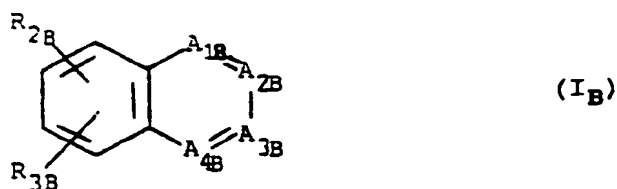
- 35 dans lequel R₄ représente le radical -R₅-Y dans lequel R₅ représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolylo, carboxy éventuellement estérifié et cyano, R₂ et R₃ sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ou le radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone étant entendu que les 5 composés suivants :

- 40 - Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque,
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique,
45 - Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (Ii), (Iib), (Iic), (Iid), (Iie), (Iif) dans laquelle les substituants R'_{2B}, R'_{3B}, R'_{4B}, R''_{4B}, R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour
50 R₂, R₃ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

55

- 1.- procédé pour préparer des produits de formule (I_B) :



10 dans laquelle:

R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent:

- 15 a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- 20 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- 25 d) un radical



dans lesquels :

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B}, identiques ou différents, représentent :

- 35 - un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- 40 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 45 - un radical -(CH₂)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R₁₄ dans lequel m₁ représente un entier de 0 à 4 et m₂ représente un entier de 0 à 2 de préférence 2 et soit -X-R₁₄ représente -NH₂,

50 soit X représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R₁₄ représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués,

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes

55 d carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

e) un radical $-(CH_2)_{m1}-S(O)_{m2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus,

A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical $=C-R_{4B}$ tel que :

5 soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, nitro, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

10 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant

15 éventuellement substitués,

soit R_{4B} représente le radical $-R_5 - Y_B$ tel que :

- R_5 représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y_B représente le radical $-Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel :

Y_{1B} représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_{1B} et Y_{2B} ,

30 soit l'un des radicaux divalents suivants : $-CO-$, $-CO-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_{2B} représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

35 soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} , étant entendu que :

1) les produits de formule (I_B) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_5 - Y_B$ tel que défini ci-dessus sachant que si l'un de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} , A_{4B} représente $-R_5 - Y_B$ dans lequel Y_B représente le radical $Y_{1B} - B - Y_{2B}$ dans lequel Y_{2B} est choisi parmi les valeurs définies pour Y_{1B} ;

2) les produits de formule (I_B) ne peuvent pas représenter les produits suivants :

ou bien l'un de R_{2B} et R_{3B} représente le radical méthyle ou méthoxy, A_{1B} représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_{2B} et A_{4B} représentent un atome d'azote et A_{3B} représente le radical méthine substitué par le radical phényle,

45 ou bien R_{2B} et R_{3B} représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} sont tels que :

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,

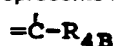
- l'un représente un atome d'azote,

50 - et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,

ou bien A_{1B} représente un radical méthine, A_{2B} représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_{3B} représente un atome d'azote, R_{2B} et R_{3B} en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_{4B} représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n représente un entier de 0 à

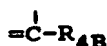
55 2 et Ar représente un radical aromatique,

ou bien A_{1B} représente un atome d'azote, A_{2B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyle, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényle, cycloalkyle ou un radical phényle,

A_{3B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle.

A_{4B} représente le radical



dans lequel R_{4B} représente le radical $-R_5-Y_B$ dans lequel R_5 représente le radical $-O(CH_2)_n$ dans lequel n représente 1, Y_B représente le radical $Y_{1B}-B-Y_{2B}$ dans lequel :

soit Y_{1B} représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y_{2B} représente un radical phényle portant d'une part un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, CONH tétrazolyle, un radical carboxy éventuellement estérifié, un radical $CONHSO_2R_d$ dans lequel R_d représente un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle éventuellement substitué et d'autre part portant éventuellement un autre substituant choisi parmi les radicaux alkyle, alcoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro, soit B représente une simple liaison, Y_{2B} représente un atome d'hydrogène et Y_{1B} a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y_{2B} .

R_{2B} et R_{3B} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone.

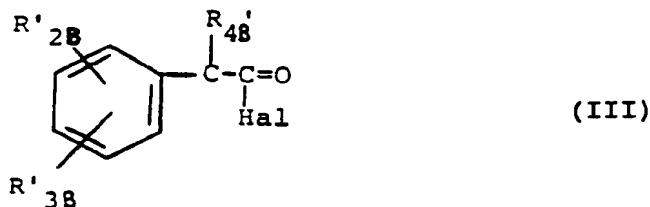
3) Les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinolényl) oxy] méthyl] benzoïque.
- 4'-[[[(2-butyl 4-quinolényl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinolényl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinolényl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.
- Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinolényl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

appartiennent à la présente invention,

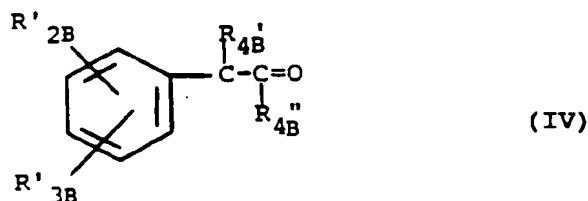
lesdits produits de formule (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_B), caractérisés en ce que :

a) soit l'on soumet le composé de formule (III):



dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_{2B} , R_{3B} et R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de substitution pour obtenir le produit de formule (IV) :

5



10

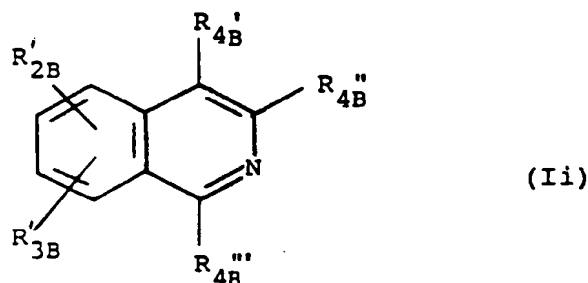
dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus et R''_{4B} , identique ou différent de R'_{4B} , a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, que l'on fait réagir :

15



dans laquelle R_{4B}''' , identique ou différent de R'_{4B} ou R''_{4B} , a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir après cyclisation un produit de formule (II) :

20

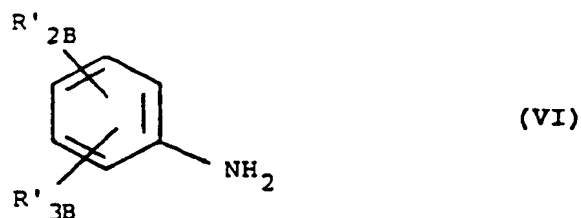


25

30

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} , R'_{4B} , R''_{4B} et R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus, b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI):

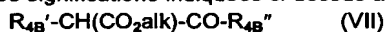
35



40

45

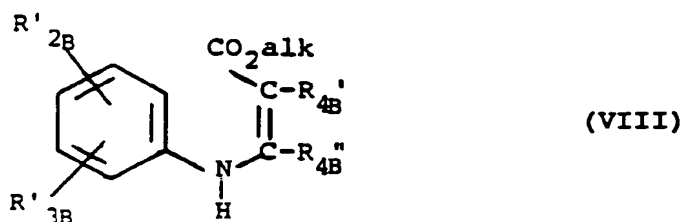
dans laquelle R'_{2B} et R'_{3B} ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (VII) :



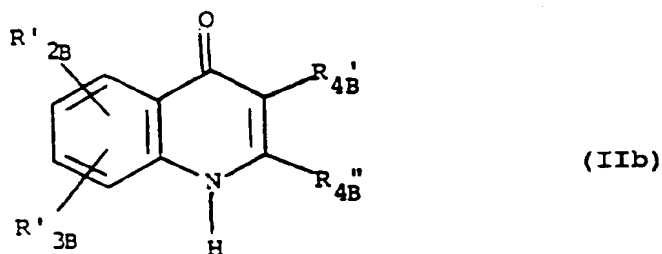
dans laquelle R_{4B}' et R_{4B}'' , identiques ou différents, ont les significations indiquées ci-dessus et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (VIII) :

50

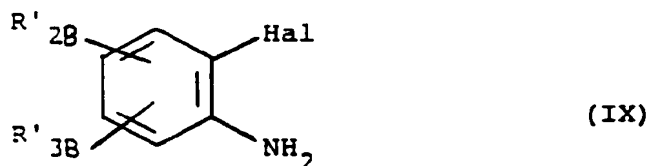
55



dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' , R_{4B}'' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb) :



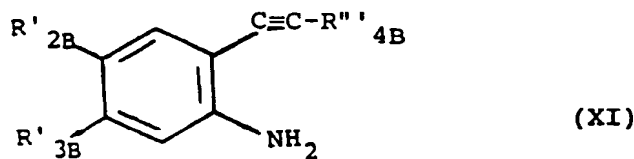
dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' , R_{4B}' et R_{4B}'' ont les significations indiquées ci-dessus, c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX) :



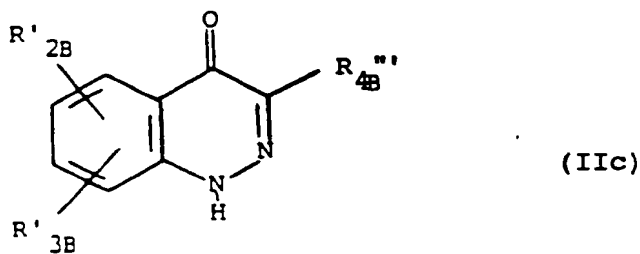
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X) :



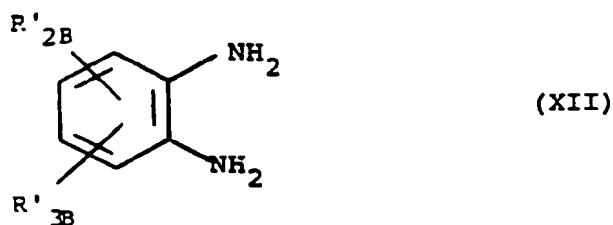
dans laquelle R_{4B}''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI) :



dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium, pour obtenir un produit de formule (IIc) :



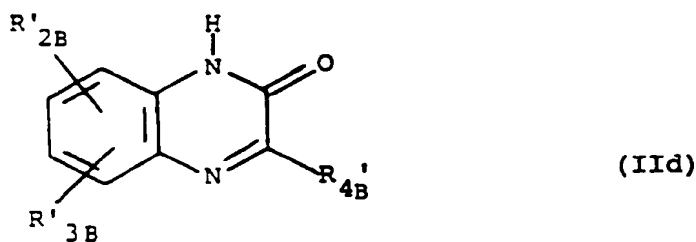
15 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}''' ont les significations indiquées ci-dessus,
d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII) :



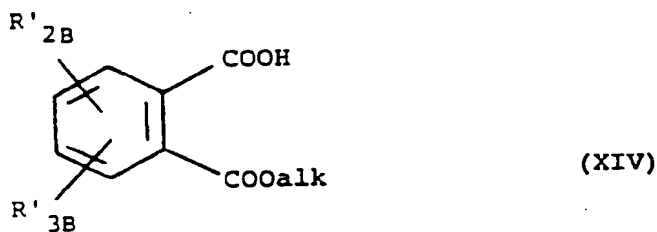
dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII) :



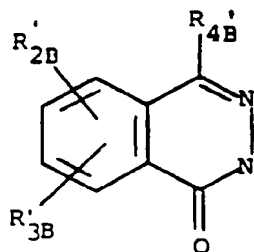
dans laquelle R_{4B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IIId) :



40 dans laquelle R_{2B}' , R_{3B}' et R_{4B}' ont les significations indiquées ci-dessus,
e) soit l'on soumet un produit de formule (XIV) :

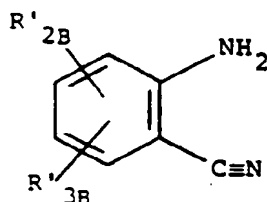


55 dans laquelle R_{2B}' et R_{3B}' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule $R_{4B}'\text{-H}$, R_{4B}' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de formule (IIe) :



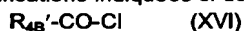
(IIe)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus,
f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV) :

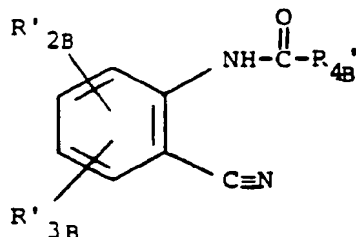


(XV)

dans laquelle R'_{2B} et R'_{3B} ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI) :

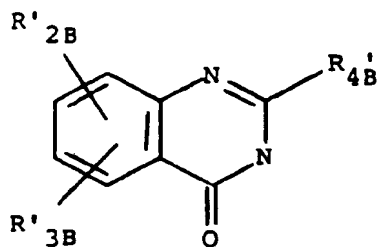


dans laquelle R'_{4B} a la signification indiquée ci-dessus pour donner le produit de formule (XVII) :



(XVII)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des produits de formule (IIf) :



(IIf)

dans laquelle R'_{2B} , R'_{3B} et R'_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (II) qui peuvent représenter des produits de formule (Ia) et produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf) telles que définies ci-dessus qui peuvent représenter des produits de formule (Ia) dans laquelle l'un au moins de A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} représente un radical méthine portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle en radical méthine suivie d'une aro-

matiation,

– sur les produits de formule (II) dans lesquels l'un de R_{4B} , $R_{4B'}$ ou $R_{4B''}$ représente un radical hydroxyle ou sur les produits de formules (IIb), (IIc), (IIe) et (IIf) que l'on soumet

soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydroxyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit de formule $R_{p4}-M-Hal$ dans lequel R_{p4} a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_{4B} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène,

soit à l'action d'un produit de formule $R_{p4}-Hal$ dans lequel Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,

– une réaction de transformation d'une fonction oxo (= O) en fonction thioxo (= S),

– une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

– une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,

– une réaction d'estérification d'une fonction acide,

– une réaction de saponification d'une fonction ester en fonction acide,

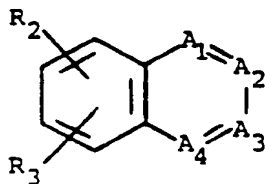
– une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,

– une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,

– une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,

– une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I_B) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

2.- procédé selon la revendication 1 pour préparer des produits de formule (I_B) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

d) un radical



dans lesquels :

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_6 et R_7 ou R_6 et R_8 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_6 et R_8 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone, A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical



tel que:

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que :

- R_5 représente :

- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y représente le radical - Y₁ - B - Y₂ dans lequel:

Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂,

soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y₂ représente :

soit, si B représente un simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle,

cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazol ou isoxazol ,
soit, quelle que soit la valeur de B et Y₂ étant identique ou différent de Y₁, les valeurs définies pour Y₁,
étant entendu que :

- 5 1) les produits de formule (I) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A₁, A₂, A₃ et A₄ représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical -R₅-Y dans lequel Y représente le radical Y₁-B-Y₂ dans lequel Y₂ est choisi parmi les valeurs définies pour Y₁, sachant que si l'un de A₁, A₂, A₃, A₄ représente un radical méthine substitué par un radical benzyle alors un autre de A₁, A₂, A₃, A₄ représente -R₆-Y ;
- 10 2) les produits de formule (I) ne peuvent pas représenter les produits suivants :
ou bien l'un de R₂ et R₃ représente le radical méthyle ou méthoxy, A₁ représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A₂ et A₄ représentent un atome d'azote et A₃ représente le radical méthine substitué par le radical phényle,
ou bien R₂ et R₃ représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A₁, A₂, A₃ et A₄ sont tels que:
- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,
 - l'un représente un atome d'azote,
 - et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine,
- ou bien A₁ représente un radical méthine, A₂ représente le radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A₃ représente un atome d'azote, R₂ et R₃ en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A₄ représente le radical méthine substitué par un radical -(CH₂)_n-Ar dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,
- 20 ou bien A₁ représente un atome d'azote, A₂ représente le radical



- 25 dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou un radical cycloalkyl, hydroxyle, alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ou phényl, cycloalkyle ou un radical phényle.

A₃ représente le radical



- 30 dans lequel R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, phényle ou phénylalkyle.

A₄ représente le radical



- 40 dans lequel R₄ représente le radical -R₅-Y dans lequel R₅ représente le radical -O(CH₂)_n dans lequel n représente 1, Y représente le radical Y₁-B-Y₂ dans lequel :

- soit Y₁ représente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano ou nitro, B représente une simple liaison et Y₂ représente un radical phényle portant un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, CONH tétrazole, un radical carboxy éventuellement estérifié, les radicaux alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,
- 45 soit B représente une simple liaison, Y₂ représente un atome d'hydrogène et Y₁ a les valeurs indiquées ci-dessus pour Y₂.

- R₂ et R₃ sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyl ; cyano ; nitro ; alkyl renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, dialkylamino pour renfermer de 3 à 8 atomes de carbone, hydroxyle, ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ; amino et carbamoyl éventuellement substitués par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer respectivement au plus 6 et 7 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acylamino renfermant au plus 4 atomes de carbone:

- 55 3) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

– Sel d diéthylamine de l'acid 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydr 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.

– Acid 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formul (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_a), (II_b), (II_c), (II_d), (II_e) dans laquelle les substituants R'_{2B}, R'_{3B}, R'_{4B}, R''_{4B}, R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R₂, R₃ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

3.- procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R₁, R₂ et R₃,

b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_{1B}, R_{2B}, R_{3B}, R₁, R₂ et R₃,

c) les radicaux alkyle, alkényle et aryle que peut représenter R₁₄ sont choisis dans le groupe formé par :

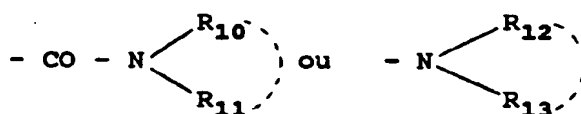
– les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,

– les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,

– les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

– les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

– les radicaux



dans lesquels :

ou bien R₁₀ et R₁₁ ou R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent :

– un atome d'hydrogène,

– un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

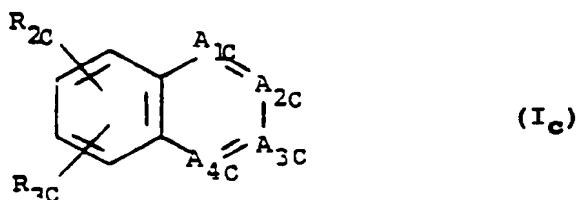
– un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,

– un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R₁₀ et R₁₁ ou R₁₂ et R₁₃ forment respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un

radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié, ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone.

4.- procédé selon la revendication 1 ou 3 pour préparer des produits de formule (I_b) telle que définie à la revendication 1 et répondant à la formule (I_c) :



dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyle, pyrrolidinylcarbonyle et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pyrrolidinylcarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4c} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone tétrazole et isoxazole,

soit R_{4c} représente le radical



dans lequel:

- R_{3a} r présente un radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$ ou $-SCH_2-$

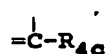
et - Yc r présente un radical phénylène éventuellement substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphé-
nyle év ntuellement substitué par un ou plusi urs radicaux choisis parmi l s radicaux hydroxyle, halogène,
5 alkyl et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbon , trifluorométhyl , cyano, nitro, carboxy libre, salifié
ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical $-(CH_2)_p-SO_2-X_c-R_{14c}$ dans lequel p représente les valeurs 0 et 1,
 X_c représente les radicaux $NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical
méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, nitropyridyle,
pyrimidyle, tétrazolyle, diazolye, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle,
10 méthyltétrahydrofuranyle ; amino ou carbamoyle éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis
parmi les radicaux $-(CH_2)_p-SO_2-Z_c-R_{14c}$ tel que défini ci-dessus et les radicaux alkyle et alkényle renfermant
au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués ; tous ces radicaux étant éventuellement substitués
par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle
et alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié
15 et tétrazolyle ;

étant entendu que :

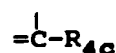
1) les produits de formule (Ic) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} représentent
un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical - R_{3a} - Yc, à l'excepti-
on des produits dans lesquels :

A_{1c} représente un atome d'azote,

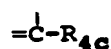
A_{2c} représente le radical



25 dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou
plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle,
 A_{3c} représente le radical



30 dans lequel R_{4c} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié,
cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle,
 A_{4c} représente le radical



35 dans lequel R_{4c} représente le radical $-R_{3a}-Y_c$ dans lequel R_{3a} représente le radical $-O-CH_2-$, Y représente
le radical phénylène éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué
par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy,
40 halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,

R_{2c} et R_{3c} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluo-
rométhyl ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par
hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de car-
bone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
45 carbamoyle ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 ato-
mes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au
plus 4 atomes de carbone,

2) les 5 composés suivants :

- Chlorhydrate d'acide 4'-[[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque,

50 - 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,

- 4'-[[[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,

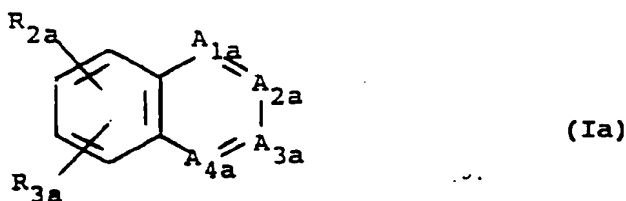
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-
biphényl) 2-carboxylique,

55 - Acide 4'-[[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la pré-
sente invention,

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
minérales et organiques desdits produits d formul (Ic) caractérisé en ce qu l'on choisit l s produits de départ

de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_b), (II_c), (II_d), (II_e), (II_f) dans laquelle les substituants R'_{2B}, R'_{3B}, R'_{4B}, R''_{4B}, R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R_{2c}, R_{3c} et R_{4c} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'un ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I_c) attendu.

5.- procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour préparer des produits de formule (I_B), (I) et (I_c) telles que définies aux revendications 1 à 4 et répondant à la formule (Ia):



dans laquelle :

R_{2a} et R_{3a}, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrroléthyle, morpholinométhyle, pipérazinyléthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a}, identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical =C-R_{4a} tel que :

soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente :

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical -C-R_{5a}-Y_a dans lequel :

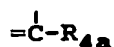
- R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-

et -Y_a représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole, étant entendu que :

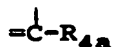
- 1) les produits de formule (Ia) sont tels que l'un au moins et deux au plus de A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a} représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical -R_{5a}-Y_a, à l'exception des produits dans lesquels :

A_{1a} représente un atome d'azote,

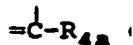
A_{2a} représente le radical



5 dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux hydroxyle ou alcoxy (1-4C) ou un radical phényle, A_{3a} représente le radical



10 dans lequel R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, carboxy, libre estérifié ou salifié, cyano, nitro, phényle ou phénylalkyle, A_{4a} représente le radical



15 dans lequel R_{4a} représente le radical $-\text{R}_{5a}-\text{Y}_a$ dans lequel R_{5a} représente le radical $-\text{O}-\text{CH}_2-$, Y_a représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazolyle, carboxy éventuellement estérifié, alkyle, alkoxy, halogène, trifluorométhyle, cyano et nitro,
 20 R_{2a} et R_{3a} sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ; les atomes d'halogène ; le radical hydroxyle ; trifluorométhyle ; cyano ; nitro ; alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxyle ou alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone ; alcoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un atome de fluor ; alkylthio renfermant au plus 6 atomes de carbone ;
 25 carbamoyle ; amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle pour renfermer au plus 6 atomes de carbone ; carboxy ; alcoxycarbonyl renfermant au plus 4 atomes de carbone ; acyl renfermant au plus 4 atomes de carbone,

2) les 5 composés suivants :

- 30 - Chlorhydrate d'acide 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] benzoïque,
- 4'-[[[2-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- 4'-[[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[[3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique,
- 35 - Acide 4'-[[[3-butyl 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_b), (II_c), (II_d) (II_e) (II_f) dans laquelle les substituants
 40 R'_{2B} , R'_{3B} , R'_{4B} , R''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R_{2a} , R_{3a} et R_{4a} dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I_a) attendu.

6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle :

45 R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone, A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres identiques ou différents, représente le radical



50 tel que R_4 est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical $-\text{C}-\text{R}_5-\text{Y}$ dans lequel R_5 représente le radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ et $-\text{OCH}_2-$ et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazolyle, à l'exception des produits dans lesquels :

A_1 représente un atome d'azote,

A₂ r prés nte le radical



- 5 dans lequel R₄ r présente l'atome d'hydrogène ou l radical n-butyl ,
A₃ représente le radical



- 10 dans lequel R₄ représente l'atome d'hydrogène ou le radical n-butyle,
A₄ représente le radical



- 15 dans lequel R₄ représente le radical -R₅-Y dans lequel R₅ représente le radical -O-CH₂-, Y représente le radical phényle éventuellement substitué par tétrazole ou phényle, lui-même éventuellement substitué par un substituant choisi parmi les radicaux tétrazole, carboxy éventuellement estérifié et cyano,
R₂ et R₃ sont choisis parmi l'atome d'hydrogène ou le radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone étant entendu que les 5 composés suivants :

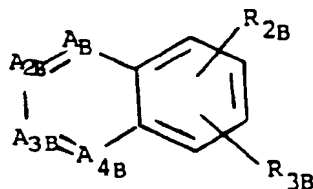
- 20 - Chlorhydrate d'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque,
- 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- 4'-[(3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle,
- Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[(3-butyl 1,4-dihydro 4-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique,
25 - Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique, appartiennent à la présente invention, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I), caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on obtient un produit de formule (II), (II_a), (II_b), (II_c), (II_d) (II_e) (II_f) dans laquelle les substituants R'_{2B}, R'_{3B}, R'_{4B}, R''_{4B}, R'''_{4B} ont les significations indiquées ci-dessus pour R₂, R₃ et R₄ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont protégées par des groupements protecteurs puis poursuit la synthèse et soumet si désiré et si nécessaire à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, dans un ordre quelconque pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

- 35 7.- procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit les produits de départ de manière telle que l'on prépare l'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

- 8.- procédé pour préparer des compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif, l'un au moins des produits de formule (I_B) et (I) telles que définies aux revendications 1 à 3, lesdits produits de formules (I_B) et (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_B) et (I) sous une forme destinée à cet usage.

- 9.- procédé pour préparer des compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif, l'un au moins des produits de formule (I_c) et (I_a) telles que définies aux revendications 4 et 5, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I_c) et (I_a), sous une forme destinée à cet usage.

- 10.- Utilisation des produits de formule (F_B) :



(F_B)

dans laquelle :

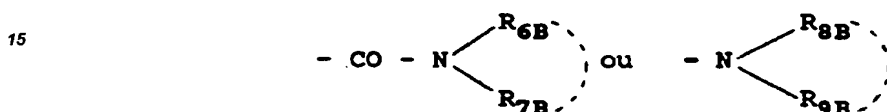
R_{2B} et R_{3B}, identiques ou différents, représentent :

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyl, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, acyloxy ayant au plus 12 atomes de carbone,

5 b) un radical alkyl, alkényle, alkynyle, alkyl xy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

d) un radical



20 dans lesquels :

ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- 25 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 30 - un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{14}$ dans lequel m_1 représente un entier de 0 à 4, et m_2 représente un entier de 0 à 2, et

soit $X-R_{14}$ représente $-NH_2$,

soit X représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et R_{14} représente un radical alkyle, alkényle ou aryle, ces radicaux étant éventuellement substitués,

40 ou bien R_{6B} et R_{7B} ou R_{8B} et R_{9B} forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

e) un radical $-(CH_2)_{m_1}-S(O)_{m_2}-X-R_{14}$ tel que défini ci-dessus, ou bien R_{6B} et R_{9B} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_{1B} , A_{2B} , A_{3B} et A_{4B} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

soit R_{4B} représente le radical R_1 tel que R_1 représente :

- 55 a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzoyl, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryl, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryl renferme un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, étant éventuellement substitués,

soit R_{4B} représente le radical - R_8 - Y_B tel que :

- R_8 représente :

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,

b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4, Y_B représente le radical - Y_{1B} - B - Y_{2B} dans lequel :

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_{2B} ou R_{3B} ,

B représente :

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants : -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_{2B} représente :

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

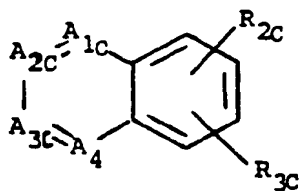
soit, quelle que soit la valeur de B et Y_{2B} étant identique ou différent de Y_{1B} , les valeurs définies pour Y_{1B} ,

lesdits produits de formule (F_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (F_B) pour la préparation de médicaments destinés,

soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie, soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou gynécologiques.

11.- Utilisation telle que définie à la revendication 10, caractérisée en ce que les produits de formule (I_B) sont utilisés dans la préparation de médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

12.- Utilisation telle que définie aux revendications 10 et 11, caractérisée en ce que les produits de formule (F_B) répondent à la formule (F_C) :



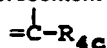
(F_C)

dans laquelle :

R_{2c} et R_{3c} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyl, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphtyl, benzyl et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, pyrrolidinyl, pyrrolidinylcarbonyl et phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyl, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolidylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyl, morpholinocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, pipérazinylcarbonyl, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- A_{1c} , A_{2c} , A_{3c} et A_{4c} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical



tel que :

- soit R_{4c} représente le radical R_1 tel que R_{1a} représente :
- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,
- soit R_{4c} représente le radical - C - R_{5a} - Yc dans lequel :
- R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-
 - et - Yc représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole, isoxazole, et le radical -(CH₂)_p-SO₂-X_c-R_{14c} dans lequel p représente les valeurs 0 et 1, X_c représente les radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R_{14c} représente un radical méthyle, éthyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle ou pyridyléthyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle et alkoxy renfermant au plus 4 atomes de carbone et trifluorométhyle,
- lesdits produits de formule (Fc) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Fc).

13.- Utilisation telle que définie aux revendications 11 et 12, caractérisée en ce que les produits de formule (F_B) répondent à la formule (I) telle que définie à la revendication 6.

14.- A titre de produits industriels nouveaux les composés de formule (VIII), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf).



Office européen
des brevets

**RAPPORT PARTIEL
DE RECHERCHE EUROPEENNE**
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure
comme le rapport de la recherche européenne

Numero de la demande

EP 92 40 0296

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
P,X	EP-A-0 412 848 (IMPERIAL CHEM. IND.) * En entier *	1-16	C 07 D 215/12 A 61 K 31/395
X	US-A-3 936 461 (WARNER-LAMBERT) * En entier *	1-2,9- 12,13- 16	C 07 D 215/233 C 07 D 215/04 C 07 D 215/44 C 07 D 237/28
X	GB-A-2 143 814 (SHOWA DENKO K.K.) * Exemple 7 *	1-2,8- 11,13- 16	C 07 D 237/32 C 07 D 239/74 C 07 D 241/44
X	US-A-4 956 371 (SHOUPE et al.) * Exemple 6 *	1-2,9- 11,13- 16	
X	EP-A-0 191 603 (FUJISAWA PHARM. CO.) * Revendications *	1-2,9- 11,13- 16	
X	US-A-4 025 629 (UPJOHN) * En entier *	1-2,9- 11,13- 16	
	---	-/-	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D A 61 K
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 1-6,8-16</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-6,8-16</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 1-6,8-16</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Les revendications 1-6,8-16 sont tellement larges qu'une recherche complète économique n'est pas possible. (Règle 45, CBE)(Directives B III.2). La recherche a été basée sur l'idée inventive telle qu'elle découle des exemples.</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		27-04-1992	DE JONG B.S.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (04.82) (P0408)



Office européen
des brevets

**RAPPORT PARTIEL
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande

EP 92 40 0296

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL.5)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	CHIMIE THERAPEUTIQUE, no. 2, mars-avril 1973, pages 154-168; A. ALLAIS et al.: "Recherche de composés analgésiques non narcotiques. Etude de nouvelles (alcoxycarbonyl-2' phénylamino)-4 quinoléines et de molécules apparentées" * Tableau I; page 154 *	1-2,9- 11	
X	EP-A-0 342 775 (SMITHKLINE BECKMAN) * Revendications 1,7-10 *	1-2,9- 11,13	
X	WO-A-8 400 489 (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY) * Pages 30-37; revendications *	1-2,9- 11,13- 16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 1979, page 669, abrégé no. 186992m, Columbus, Ohio, US; & ES-A-453 829 (LABORATORIO FORTUNY S.A.) 01-01-1979 * Abrégé *	12	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 10, mai 1961, abrégé no. 9333h, Columbus, Ohio, US; H. MITSUBISHI et al.: "Constituents of Umbelliferae plants. II. Isolation of the active principles of Iugusticum root", & CHEM. PHARM. BULL. (TOKYO) 8, 243-5(1960)	12	
X	FR-A-2 377 400 (ROUSSEL-UCLAF) * Exemple 4 *	8,12	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, 1976, page 466, abrégé no. 45850y, Columbus, Ohio, US; S.I. YAKIMOVICH et al.: "Tautomerism in a series of nitrogen derivatives of ethyl alpha-ethoxalylcarboxylates", & ZH. ORG. KHIM. 1976, 12(5), 949-56 * Composé III *	12	
X	GB-A-1 419 788 (PFIZER) * Page 8 *	12	

EPO FORM 130 (04/11)